






ACYCLIC METALLOPROTEASE INHIBITORS**Publication number:** JP2001513484T**Publication date:** 2001-09-04**Inventor:****Applicant:****Classification:****- International:**

C07D295/18; A61K31/18; A61K31/215; A61K31/351;
A61K31/382; A61K31/4035; A61K31/4166;
A61K31/426; A61K31/4406; A61K31/445; A61K31/455;
A61K31/495; A61K31/5375; A61P1/02; A61P1/04;
A61P1/16; A61P1/18; A61P7/00; A61P7/02; A61P7/08;
A61P9/00; A61P9/10; A61P11/00; A61P11/06;
A61P15/04; A61P15/08; A61P17/02; A61P17/14;
A61P17/16; A61P19/00; A61P19/02; A61P19/10;
A61P21/00; A61P21/04; A61P25/28; A61P27/02;
A61P29/00; A61P31/04; A61P31/12; A61P31/16;
A61P31/18; A61P31/22; A61P33/00; A61P35/02;
A61P37/00; A61P37/06; A61P39/00; A61P43/00;
C07C259/06; C07C311/14; C07C311/19; C07C311/29;
C07C317/48; C07C323/60; C07C323/61; C07D207/412;
C07D209/48; C07D211/54; C07D211/84; C07D213/56;
C07D213/82; C07D233/74; C07D277/20; C07D277/44;
C07D277/46; C07D277/52; C07D295/20; C07D309/08;
C07D335/02; C07F9/36; C07D295/00; A61K31/18;
A61K31/21; A61K31/351; A61K31/382; A61K31/403;
A61K31/4164; A61K31/426; A61K31/4406;
A61K31/445; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/5375;
A61P1/00; A61P7/00; A61P9/00; A61P11/00;
A61P15/00; A61P17/00; A61P19/00; A61P21/00;
A61P25/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P31/00;
A61P33/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P39/00;
A61P43/00; C07C259/00; C07C311/00; C07C317/00;
C07C323/00; C07D207/00; C07D209/00; C07D211/00;
C07D213/00; C07D233/00; C07D277/00; C07D309/00;
C07D335/00; C07F9/00; (IPC1-7): C07C259/06;
A61K31/18; A61K31/215; A61K31/351; A61K31/382;
A61K31/4035; A61K31/4166; A61K31/426;
A61K31/4406; A61K31/445; A61K31/455; A61K31/495;
A61K31/5375; A61P1/02; A61P1/04; A61P1/16;
A61P1/18; A61P7/00; A61P7/02; A61P7/08; A61P9/00;
A61P9/10; A61P11/00; A61P11/06; A61P15/04;
A61P15/08; A61P17/02; A61P17/14; A61P17/16;
A61P19/00; A61P19/02; A61P19/10; A61P21/00;
A61P21/04; A61P25/28; A61P27/02; A61P29/00;
A61P31/04; A61P31/12; A61P31/16; A61P31/18;
A61P31/22; A61P33/00; A61P35/02; A61P37/00;
A61P37/06; A61P39/00; A61P43/00; C07C311/19;
C07C311/29; C07C317/48; C07C323/60; C07C323/61;
C07D209/48; C07D211/54; C07D213/56; C07D233/74;
C07D277/44; C07D277/52; C07D295/18; C07D295/20;
C07D309/08; C07D335/02; C07F9/36

- European:

C07C311/14; C07C311/19; C07C311/29; C07C317/48;
C07C323/60; C07C323/61; C07D207/40B2A;
C07D209/48D5A2; C07D211/54; C07D211/84;
C07D213/82D; C07D233/74; C07D277/46; C07D309/08;
C07D335/02; C07F9/36

Also published as:

 W O9906340 (A3)
 W O9906340 (A2)
 E P1009737 (A3)
 E P1009737 (A2)
 Z A9806835 (A)

more >>

Application number: JP20000505105T 19980727**Priority number(s):** WO1998IB01139 19980727; US19970054348P
19970731

Report a data error here

Abstract not available for JP2001513484T

Abstract of corresponding document: **WO9906340**

The invention provides compounds of formula (I) as described in the claims, or an optical isomer, diastereomer or enantiomer thereof, or a pharmaceutically-acceptable salt, or biohydrolyzable amide, ester, or imide thereof are useful as inhibitors of metalloproteases. Also disclosed are pharmaceutical compositions and methods of treating diseases, disorders and conditions characterized by metalloprotease activity using these compounds or the pharmaceutical compositions containing them.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-513484

(P2001-513484A)

(43) 公表日 平成13年9月4日 (2001.9.4)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 259/06

C 0 7 C 259/06

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/18

31/215

31/215

31/351

31/351

31/382

31/382

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-505105(P2000-505105)

(86) (22) 出願日 平成10年7月27日 (1998.7.27)

(85) 翻訳文提出日 平成12年1月31日 (2000.1.31)

(86) 国際出願番号 P C T / I B 9 8 / 0 1 1 3 9

(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 0 6 3 4 0

(87) 国際公開日 平成11年2月11日 (1999.2.11)

(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 5 4 , 3 4 8

(32) 優先日 平成9年7月31日 (1997.7.31)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ザ プロクター アンド ギャンブル カ
ンパニーアメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ
ー, ワン プロクター アンド ギャンブ
ル プラザ (番地なし)(72) 発明者 アルムステッド ネイル グレゴリー
アメリカ合衆国 45140 オハイオ州 ラ
ブランド トレイル リッジ コート
6348

(74) 代理人 弁理士 谷 義一 (外2名)

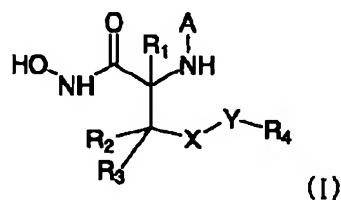
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非環式メタロプロテアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

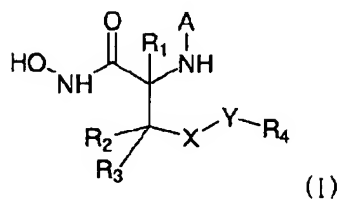
本発明は、メタロプロテアーゼの阻害剤として有用な特許請求の範囲に記載の式 (I) の化合物、またはその光学異性体、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー、または薬剤学的に許容されるそれらの塩、または生物加水分解され得るそれらのアミド、エステル、もしくはイミドを提供する。さらに、これらの化合物およびこれらを含む医薬組成物を用いて、メタロプロテアーゼ活性を特徴とする疾患、障害および状態を治療する方法を開示する。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式（I）の構造を有する化合物であって、
【化1】



式中、AはSO₂Ar、COAr、CONHAr、PORArであり、Arは置換または非置換の、単環式芳香族もしくは二環式芳香族または単環式複素芳香族もしくは二環式複素芳香族であり、

R₁はアルキルまたは水素であり、

R₂、R₃、およびR₄はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-アルキル、アルコキシ-アルキル、複素環、複素環アルキルから選択され、これらの置換基は置換されていても非置換であってもよく、R₂とR₃、R₁とR₂、またはR₃とR₄は環を形成することができ、

Xは結合、(C₁~C₆)アルキル、CO、またはO、N、NZ、S、SO、もしくはSO₂から選択されるヘテロ原子であり、

Yは結合、(C₁~C₆)アルキル、CO、CO₂、CONH、またはO、N、NZ、S、SO、もしくはSO₂から選択されるヘテロ原子であり、

Zは水素、COR₄、COOR₄、CONHR₄、R₄、CSR₄、CSNHR₄、およびSO₂R₄である化合物であり、

この構造には、式（I）の光学異性体、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー、または薬剂的に許容されるそれらの塩、または生物加水分解され得るそれらのアミド、エステル、もしくはイミド、式（I）の光学異性体、ジアステレオマーまたはエナンチオマーまたは薬剂的に許容される塩、または生物加水分解され得るそれらのアミド、エステルもしくはイミドも含まれることを特徴とする化合物。

【請求項2】 AはSO₂Arであり、Arはフェニル、置換フェニル、または置換ビフェニルであり、該置換基はヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、

ニトロ、ハロ、またはフェニルであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Arが分子へのArの結合に対してオルト位またはパラ位で置換されていることを特徴とする、請求項4に記載の化合物。

【請求項4】 R₁はHであり、R₂およびR₃はO、N、NZ、S、SO、もしくはSO₂から選択される0～4個のヘテロ原子を含む、置換または非置換の3～9員環を形成することができることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 環は本質的に炭素環または複素環であることができることを特徴とする、請求項7に記載の化合物。

【請求項6】 環がテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジノ、またはシクロヘキシルを含んでいてもよいことを特徴とする、請求項8に記載の化合物。

【請求項7】 R₂およびR₃はCH₃であり、XはNHまたはSであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 R₁はHであり、XはSであり、R₂およびR₃はCH₃であり、Yは結合であり、およびR₄はアルキルであることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項9】 (a) 安全で有効な量の前記請求項のいずれか一項に記載された化合物と、

(b) 薬剤学的に許容される担体とを含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項10】 哺乳類対象において望ましくないメタロプロテアーゼ活性に関連する疾患を予防または治療するための組成物を生成する方法であって、安全で有効な量の前記請求項のいずれか一項に記載の化合物を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、望ましくないメタロプロテアーゼ活性に関連する疾患、障害および状態の治療に有用な化合物に関する。

【0002】

(背景)

構造的に関連する多数のメタロプロテアーゼ [MP] が構造タンパク質に影響を与える。これらのメタロプロテアーゼはしばしば細胞内マトリックスで作用し、したがって組織の破壊およびリモデリングに関与している。このようなタンパク質はメタロプロテアーゼまたはMPと呼ばれている。いくつかの異なるMPファミリーがあって配列相同性によって分類されている。いくつかの既知のMPファミリーおよびそれらの例は、当技術分野で詳細に知られている。

【0003】

これらのMPには、マトリックスメタロプロテアーゼ [MMP]、亜鉛メタロプロテアーゼ、多くの膜結合メタロプロテアーゼ、TNF変換酵素、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、ADAM (Wolfsbergら、131 J. Cell Bio. 275-78 1995年10月) を含むディスインテグリン、およびエンケファリナーゼが含まれる。MPの例には、ヒト皮膚線維芽細胞コラゲナーゼ、ヒト皮膚線維芽細胞ゼラチナーゼ、ヒト痰コラゲナーゼ、アグレカナーゼおよびゼラチナーゼ、およびヒストロメライシンが含まれる。コラゲナーゼ、ストロメライシン、アグレカナーゼおよび関連酵素は、多くの疾患の症候群を仲介することにおいて重要であると考えられている。

【0004】

MP阻害剤の可能性ある治療適応症については文献で論じられてきた。例えば、米国特許第5, 506, 242号 (Ciba Geigy Corp.)、米国特許第5, 403, 952号 (Merck & Co.)、PCT国際公開出願WO 96/06074号 (英国Bio Tech Ltd)、PCT国際公開WO 96/00214号 (Ciba Geigy)、WO 95/35275号 (英国

Bio Tech Ltd)、WO95/35276号(英国Bio Tech Ltd)、WO95/33731号(Hoffman-LaRoche)、WO95/33709号(Hoffman-LaRoche)、WO95/32944号(英国Bio Tech Ltd)、WO95/26989号(Merck)、WO95/29892号(Dupont Merck)、WO95/24921号(Inst. Opthamology)、WO95/23790号(SmithKline Beecham)、WO95/22966号(Sanofi Winthrop)、WO95/19965号(Glycomed)、WO95/19956号(英国Bio Tech Ltd)、WO95/19957号(英国Bio Tech Ltd)、WO95/19961号(英国Bio Tech Ltd)、WO95/13289号(Chiroscience Ltd.)、WO95/12603号(Syntex)、WO95/09633号(フロリダ州立大学)、WO95/09620号(フロリダ州立大学)、WO95/04033号(Celltech)、WO94/25434号(Celltech)、WO95/25434号(Celltech)、WO93/14112号(Merck)、WO94/0019号(Glaxo)、WO93/21942号(英国Bio Tech Ltd)、WO92/22523号(Res. Corp. Tech. Inc.)、WO94/10990号(英国Bio Tech Ltd)、WO93/09090号(山之内)、および英国特許GB2282598号(Merck) およびGB2268934号(英国Bio Tech Ltd)、欧州特許出願EP95/684240号(Hoffman La Roche)、EP574758号(Hoffman La Roche)、EP575844号(Hoffman La Roche)、日本出願公告JP08053403(藤沢薬品株式会社)、JP7304770(鐘紡株式会社)、およびBirdら、J. Med Chem 37巻、158~69ページ(1994)である。MP阻害剤の可能性ある治療における使用例としては、リュウマチ様関節炎(Mullins、D. E. ら、Biochem. Biophys. Acta. (1983) 695:117-214)、変形性関節炎(Henderson、B. ら、Drugs of the Future (1990) 15:4

95-508)、腫瘍細胞の転移(同書、Broadhurst、M. J. ら、欧州特許出願第276、436号(1987年公開)、Reich、R. ら、48 Cancer Res. 3307-3312(1988))、および組織の種々の潰瘍または潰瘍化状態がある。例えば、潰瘍化状態は、アルカリやけどの結果としてまたは緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、アカントアメーバ、単純ヘルペスおよび牛痘ウイルスの感染の結果として、角膜に。

【0005】

望ましくないメタロプロテアーゼ活性を特徴とする状態の他の例としては、歯周病、表皮水疱症、発熱、炎症および強膜炎(Cf. 1995年9月公開のDe Ciccoら、国際公開WO9529892号)がある。

【0006】

多くの疾患状態にこのようなメタロプロテアーゼが関与していることを考慮して、これらの酵素の阻害剤を調製する試みがなされてきた。例としては、1993年2月2日発行のGallardyの米国特許第5,183,900号、1991年2月26日発行のHanadaの米国特許第4,996,358号、1998年9月13日発行のWolaninらの米国特許第4,771,038号、1988年5月10日発行のDickensらの米国特許第4,743,587号、1993年12月29日公告のBroadhurstらの欧州特許出願第575,844号、1993年5月13日公開のIsomuraらの国際特許公開WO93/09090号、1992年10月15日公開のMarkwellらの国際特許公開92/17460号および1992年8月12日公開のBeckettらの欧州特許公開498,665号がある。

【0007】

メタロプロテアーゼ阻害剤は少なくとも一部には構造タンパク質の破壊(break down)によって引き起こされる疾患の治療に有用である。種々の阻害剤が調製されてきたが、このような疾患の治療に有用な効力のあるマトリックスプロテアーゼ阻害剤が求められ続けている。出願人らは驚くべきことに、本発明のラクタムを含む非環式化合物が効力のあるメタロプロテアーゼ阻害剤であること

を発見した。

【0008】

(発明の目的)

したがって、本発明の目的は、好ましくないMP活性を特徴とする状態や疾患の治療に有用な化合物を提供することである。

【0009】

本発明の目的はさらに、効力のあるメタロプロテアーゼ阻害剤を提供することである。

【0010】

本発明の他の目的は、このような阻害剤を含む医薬組成物を提供することである。

【0011】

本発明の目的はさらに、メタロプロテアーゼに関係する疾患の治療方法を提供することである。

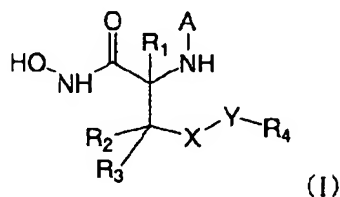
【0012】

(発明の概要)

本発明は、メタロプロテアーゼの阻害剤として有用な化合物であって、これらの酵素の過剰な活性を特徴とする状態の治療に効果的である化合物を提供する。具体的には、本発明は構造式(I)の構造を有する化合物であって、式(I)の構造を有する化合物であって、

【0013】

【化2】



【0014】

式中、AはSO₂Ar、COAr、CONHAr、PORArであり、Arは置換または非置換の、単環式芳香族もしくは二環式芳香族または単環式複素芳香

族もしくは二環式複素芳香族であり、

R_1 はアルキルまたは水素であり、

R_2 、 R_3 、および R_4 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-アルキル、アルコキシ-アルキル、複素環、複素環アルキルから選択され、これらの置換基は置換されていてもよいし非置換であつてもよく、 R_2 と R_3 、 R_1 と R_2 、または R_3 と R_4 は環を形成することができ、

Xは結合、($C_1 \sim C_6$)アルキル、CO、またはO、N、NZ、S、SO、もしくは SO_2 から選択されるヘテロ原子であり、

Yは結合、($C_1 \sim C_6$)アルキル、CO、 CO_2 、CONH、またはO、N、NZ、S、SO、もしくは SO_2 から選択されるヘテロ原子であり、

Zは水素、 COR_4 、 $COOR_4$ 、 $CONHR_4$ 、 R_4 、 CSR_4 、 $CSNHR_4$ 、および SO_2R_4 である化合物を提供する。

【0015】

この構造には、式(I)の光学異性体、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー、または薬剤学的に許容されるそれらの塩、または生物加水分解され得るそれらのアミド、エステル、もしくはイミド、式(I)の光学異性体、ジアステレオマーまたはエナンチオマーまたは薬剤学的に許容される塩、または生物加水分解され得るそれらのアミド、エステルもしくはイミドも含まれる。

【0016】

この構造には、式(I)の光学異性体、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー、または薬剤学的に許容されるそれらの塩、または生物加水分解され得るアミド、エステル、もしくはそのイミドも含まれる。

【0017】

これらの化合物は少なくとも1つの哺乳類のメタロプロテアーゼを阻害する能力を有する。したがって、別の態様において、本発明は、式(I)の化合物を含む医薬組成物と、これらの化合物またはこれらを含む医薬組成物を用いて好ましくないメタロプロテアーゼ活性を特徴とする疾患を治療する方法とに関する。

【0018】

抗体または抗体のフラグメントまたは受容体リガンドなどのその場所における

マーカ-に特異的な標的リガンドに本発明の化合物を結合させることにより、特に望ましくない場所（例えば、器官またはある種の細胞）で活性のあるメタロプロテアーゼを標的とすることができる。

【0019】

本発明はさらに、これらの化合物に特有の性質を利用する種々の他の方法に関する。したがって、別の態様において、本発明は固体支持体に結合した式（I）の化合物に関する。これらの結合体を所望するメタロプロテアーゼ精製用のアフィニティー試薬として用いることができる。

【0020】

別の態様において、本発明は、標識に結合した式（I）の化合物に関する。本発明の化合物が少なくとも1つのメタロプロテアーゼと結合した場合に、標識を用いて *in vivo* または *in vitro* における細胞培養中の比較的高いレベルのメタロプロテアーゼ、好ましくはマトリックスメタロプロテアーゼの存在を検出することができる。

【0021】

さらに、本発明の化合物と特異的な免疫反応を起こす抗体を調製する免疫処置方法において、式（I）の化合物を、これらの化合物の使用を可能にする担体に結合することができる。典型的な結合方法は当技術分野で知られている。次いでこれらの抗体は治療と阻害剤の投与量をモニタすることとの両方に有用である。

【0022】

（詳細な説明）

本発明の化合物は、哺乳類メタロプロテアーゼ、好ましくはマトリックスメタロプロテアーゼの阻害剤である。本化合物は、式（I）の化合物または薬剤学的に許容されるそれらの塩、または生物加水分解され得るそれらのアミド、エスエル、もしくはイミドであることが好ましい。

【0023】

本開示を通じて、当該技術分野の事情を十分に記述するために公開公報および特許を引用している。本明細書に引用した全ての文献は、本明細書中で引用により取り入れる。

【0024】

(用語の定義および使用法)

以下に、本明細書で用いる用語の定義を列挙する。

【0025】

「アシル」または「カルボニル」は、カルボン酸から水酸基を除去することによって形成できる基（すなわち、 $R-C(=O)-$ ）として記述する。好ましいアシル基には、（例えば）アセチル、ホルミル、およびプロピオニルが含まれる。

【0026】

「アシルオキシ」は、例えば $-O-C(=O)-$ アルキルなどの、アシル置換基を有するオキシ基（すなわち、 $-O-$ アシル）である。

【0027】

「アルコキシアシル」は、例えば $-C(=O)-O-$ アルキルなどの、アルコキシ置換基（すなわち、 $-O-R$ ）を有するアシル基（ $-C(=O)-$ ）である。

【0028】

「アシルアミノ」は、例えば $-NH-C(=O)-$ アルキルなどの、アシル置換基を有するアミノ基（すなわち、 $-N-$ アシル）である。

【0029】

「アルケニル」は、特に指示のない場合、2～15個の、好ましくは2～10個の、さらに好ましくは2～8個の炭素原子を有する非置換または置換された炭化水素鎖基である。アルケニル置換基は少なくとも1つのオレフィン2重結合（例えばビニル、アリール、およびブテニルを含む）を有する。

【0030】

「アルキニル」は、特に指示のない場合、2～15個の、好ましくは2～10個の、さらに好ましくは2～8個の炭素原子を有する非置換または置換炭化水素鎖基である。この鎖は少なくとも1つの炭素-炭素3重結合を有する。

【0031】

「アルコキシ」は、炭化水素鎖がアルキルまたはアルケニルである炭化水素鎖

置換基を有するオキシ基（すなわち、 —O— アルキルまたは —O— アルケニル）である。好ましいアルコキシには、（例えば）メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびアリルオキシが含まれる。

【0032】

「アルコキシアルキル」は、アルコキシ部分によって置換された非置換または置換アルキル部分（すなわち、 —アルキル—O—アルキル ）である。アルキルは1～6個の炭素原子（さらに好ましくは1～3個の炭素原子）を有しており、アルコキシは1～6個の炭素原子（さらに好ましくは1～3個の炭素原子）を有していることが好ましい。

【0033】

「アルキル」は、特に指示のない場合、1～15個の、好ましくは1～10個の、さらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する非置換または置換の飽和炭化水素鎖基である。好ましいアルキル基には、（例えば）置換または非置換のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびブチルが含まれる。

【0034】

本明細書に記述される「スピロ環」または「スピロ環の」は、別の環上の炭素を共有する環式部分のことである。このような環式部分は本質的に炭素環または複素環であることができる。この複素環式スピロ環の骨格に含まれる好ましいヘテロ原子には、酸素、窒素および硫黄が含まれる。スピロ環は非置換であっても置換されていてもよい。好ましい置換基には、オキシ、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルコシキ、アミノ、ヘテロアルキル、アリルオキシ、および縮合環（例えば、ベンゾチオール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ベンゾイミダゾール、ピリジルチオールなどであって、これらは置換されていてもよい）などが含まれる。さらに、複素環のヘテロ原子は原子価が許容されるならば置換されていてもよい。好ましいスピロ環の環サイズは3～7員環を含む。

【0035】

「アルキレン」は、一価基よりむしろ二価基であるアルキル、アルケニルまたはアルキニルのことである。「ヘテロアルキレン」は同様に、鎖内にヘテロ原子

を有する（二価基）アルキレンとして定義される。

【0036】

「アルキルアミノ」は、1個（第2級アミン）または2個（第3級アミン）のアルキル置換基を有するアミノ基（すなわち、 $-N-$ アルキル）である。例えば、メチルアミノ（ $-NHCH_3$ ）、ジメチルアミノ（ $-N(CH_3)_2$ ）、メチルエチルアミノ（ $-N(CH_3)CH_2CH_3$ ）である。

【0037】

「アミノ酸」には天然に存在するアミノ酸のいずれもが含まれ、そのd-アミノ変異体には α -アミノカルボン酸のいずれもが含まれる。そのようなものとしてピペコリン酸およびサルコシンなどを企図している。

【0038】

「アミノアシル」は、例えば $-C(=O)-NH_2$ などの、アミノ置換基を有するアシル基（すなわち、 $-C(=O)-N$ ）である。アミノアシル部分のアミノ基は、非置換であってもよいし（すなわち、第1級アミン）、1つのアルキル基で置換されていてもよいし（第2級アミン）、2つのアルキル基で置換されていてもよい（すなわち、第3級アミン）。

【0039】

「アリール」は、芳香族炭素環基である。好ましいアリール基には、（例えば）フェニル、トリル、キシリル、クメニル、ナフチル、ビフェニルおよびフルオレニルが含まれる。このような基は置換されていても非置換であってもよい。

【0040】

「アリールアルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基である。好ましいアリールアルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、およびフェニルプロピルが含まれる。このような基は置換されていても非置換であってもよい。

「アリールアルキルアミノ」は、アリールアルキル基で置換されたアミン基（例えば、 $-NH-$ ベンジル）である。このような基は置換されていても非置換であってもよい。

【0041】

「アリールアミノ」は、アリール基で置換されたアミン基（すなわち、 $-NH$

ーアリール)である。このような基は置換されていても非置換であつてもよい。

【0042】

「アリールオキシ」は、アリール基を有する酸素基（すなわち、ーOーアリール）である。このような基は置換されていても非置換であつてもよい。

【0043】

「炭素環」は、非置換または置換された飽和、不飽和または芳香族の炭化水素環基である。炭素環は、単環系または縮合された、架橋されたもしくはスピロの多環系である。単環式炭素環は一般に、4～9個、好ましくは4～7個の原子を含む。多環式炭素環は、7～17個、好ましくは7～12個の原子を含む。好ましい多環系には、5ー、6ー、または7ー員環と縮合した、4ー、5ー、6ー、または7ー員環が含まれる。

【0044】

「炭素環ーアルキル」は、炭素環で置換された非置換または置換アルキル基である。特に明記しない場合、炭素環は、好ましくはアリールまたはシクロアルキルであり、より好ましくはアリールである。好ましい炭素環アルキル基にはベンジル、フェニルエチルおよびフェニルプロピルが含まれる。

【0045】

「炭素環ーヘテロアルキル」は、炭素環で置換された非置換または置換ヘテロアルキル基である。特に明記しない場合、炭素環は、好ましくはアリールまたはシクロヘキシルであり、より好ましくはアリールである。ヘテロアルキル基は、2ーオキサープロピル、2ーオキサーエチル、2ーチアープロピル、または2ーチアーエチルであることが好ましい。

【0046】

「カルボキシアリル」は、カルボキシ(ーC(=O)OH)部分で置換された非置換または置換アルカリ基である。例えば、ーCH₂ーC(=O)OHである。

【0047】

「シクロアルキル」は飽和炭素環基である。好ましいシクロアルキル基には、(例えば)シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【0048】

「シクロヘテロアルキル」は飽和複素環である。好ましいシクロヘテロアルキル基には、(例えば)モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフリルおよびヒダントイニルが含まれる。

【0049】

「縮合環」は、環が2つの環原子を共有して、ともに重ね合わさっている環である。所与の環は2つ以上の他の環と縮合していてもよい。縮合環は、ヘテロアリール、アリールおよび複素環基などを企図している。

【0050】

「複素環-アルキル」は、複素環で置換されたアルキル基である。複素環は、好ましくはヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキルであり、より好ましくはヘテロアリールである。好ましい複素環アルキルには、好ましいヘテロアリールを有するC₁~C₄アルキル(該ヘテロアリールは該アルキルに付加している)が含まれる。より好ましくは、例えばピリジルアルキルなどである。

【0051】

「複素環-ヘテロアルキル」は、複素環が置換した、非置換または置換ヘテロアルキル基である。複素環は、好ましくはアリールまたはシクロヘテロアルキルであり、より好ましくはアリールである。

【0052】

「ヘテロ原子」は窒素、硫黄または酸素原子である。1つまたは複数のヘテロ原子を含む基は、異なるヘテロ原子を含んでもよい。

【0053】

「ヘテロアルケニル」は、炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を含む3~8員を有する置換または非置換の不飽和鎖基である。この鎖は少なくとも1つの炭素-炭素2重結合を有する。

【0054】

「ヘテロアルキル」は、炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を含む2~8員を有する置換または非置換の不飽和鎖基である。

【0055】

「複素環」は、環の炭素原子および1つまたは複数のヘテロ原子からなる置換または非置換の、飽和、不飽和または芳香族の環基である。複素環は、単環系または縮合された、架橋されたまたはスピロの多環系である。単環式複素環は3～9個の原子、好ましくは4～7個の原子を含む。多環は7～17個の原子、好ましくは7～13個の原子を含む。

【0056】

「ヘテロアリール」は芳香族複素環であって、単環式または二環式基のいずれであってもよい。好ましいヘテロアリール基には、(例えば)チエニル、フリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフリル、およびインドリルなどが含まれる。このような基は置換されていても非置換であってもよい。

【0057】

「ハロ」、「ハロゲン」、または「ハロゲン化物」は、塩素、臭素、フッ素、またはヨウ素の原子基である。臭素、塩素およびフッ素が好ましいハロゲン化物である。

【0058】

また、本明細書で用いられる「低級」炭化水素部分(例えば、「低級」アルキル)は、1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子からなる炭化水素鎖である。

【0059】

「薬剤学的に許容される塩」は、任意の酸性(例えば、カルボキシル)基で形成される陽イオン塩、または塩基性(例えば、アミノ)基で形成される陰イオン塩である。(本明細書に引用により取り入れることとする)1987年9月11日公開のJohnstonらの国際特許公開87/05297号に記述されているように、このような塩が当技術分野で多数知られている。好ましい陽イオン塩には、(ナトリウムおよびカリウムなどの)アルカリ金属塩、(マグネシウムおよびカルシウムなどの)アルカリ土類金属、および有機塩が含まれる。好ましい陰イオン塩には(塩素塩などの)ハロゲン化物が含まれる。

【0060】

「生物加水分解され得るアミド」は、本発明化合物の阻害活性を妨害しない、あるいは哺乳類対象により *in vivo* で容易に変換されて活性な阻害剤を生ずる、本発明の化合物のアミドである。

【0061】

「生物加水分解され得るヒドロキシイミド」は、式 (I) の化合物の阻害活性を妨害しない、あるいは哺乳類対象により *in vivo* で容易に変換されて活性な式 (I) の化合物を生ずる、式 (I) の化合物のイミドである。このようなヒドロキシイミドには、式 (I) の化合物の生物学的活性を妨害しないヒドロキシイミドが含まれる。

【0062】

「生物加水分解され得るエステル」は、式 (I) の化合物のメタロプロテアーゼ阻害活性を妨害しない、あるいは動物によって容易に変換されて活性な式 (I) の化合物を生ずる、式 (I) の化合物のエステルである。

【0063】

「溶媒化合物」は、溶質（例えば、メタロプロテアーゼ阻害剤）および溶媒（例えば、水）の結合によって形成される複合体である。J. Honingらによる *The Van Nostrand Chemist's Dictionary* の650ページ（1953）を参照のこと。本発明により使用される薬剤学的に許容される溶媒は、メタロプロテアーゼ阻害剤の生物学的活性を妨害しないものを含む（例えば、水、エタノール、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミド、および当業者によって知られておりまたは容易に決定される他のもの）。

【0064】

本明細書で用いる「光学異性体」、「立体異性体」、「ジアステレオマー」は標準的技術で認識されている意味を有する（参考、*Hawley's Condensed Chemical Dictionary*、11版）。

【0065】

式 (I) 化合物の特定の保護体およびその他の誘導体の例示は、限定されるものではないことを意図している。他の有用な保護基や塩などの適用は当業者の理解の範囲内にものである。

【0066】

上記で定義された置換基自体および本明細書で用いられる置換基はそれ自体が置換されていてもよい。このような置換基は1つまたは複数の置換基を有していてもよい。このような置換基には、C. HanschおよびA. Leo、Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979) に列挙されたものが含まれ、これらを本明細書に引用により取り入れる。好ましい置換基には、(例えば) アルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミノアルキル (例えば、アミノメチルなど)、シアノ、ハロ、カルボキシ、アルコシアセチル (例えば、カルボエトキシなど)、チオール、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル (例えば、ピペロリジニル、モルホリニル、ピロリジニルなど)、イミノ、チオキソ、ヒドロキシアルキル、アリールオキシ、アリールアルキル、およびこれらの組み合わせが含まれる。

【0067】

本明細書で用いる「哺乳類メタロプロテアーゼ」は、哺乳類供給源で見られる、適当なアッセイ条件下でコラーゲン、ゼラチンまたはプロテオグリカンの破壊を触媒することのできる金属含有酵素を意味する。適当なアッセイ条件は、例えばCawstonら、Anal. Biochem. (1979) 99:340-345の方法をリファレンスとする米国特許第4,743,587号で見ることができ、合成基質の使用はWeingarten、H. ら、Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984) 139:1184-1187で記述されている。もちろんこれらの構造タンパク質の破壊を分析する標準的な方法のいずれも用いることができる。本明細書で記述するメタロプロテアーゼ酵素はすべて、例えばヒストロメライシンまたはヒト皮膚線維芽細胞コラーゲナーゼと構造が類似する亜鉛含有プロテアーゼである。メタロプロテアーゼ活性を阻害する候補化合物の能力はもちろん上述したアッセイ法で試験することができる。単離したメタロプロテアーゼ酵素を用いて本発明化合物の阻害活性を確かめることができ、あるいは組織を破壊できる範囲の酵素を含む粗抽出液も用いることがで

きる。

【0068】

(化合物)

本発明の化合物は発明の概要に記述されている。

【0069】

好ましいAは SO_2Ar であって、Arは単環式もしくは二環式芳香族部分または単環式もしくは二環式ヘテロ芳香族部分である。この部分は置換されていても非置換であつてもよく、炭素環であつても複素環であつてもよく、好ましいヘテロ原子は酸素、硫黄および窒素を含んでおり、最も好ましいものは窒素である。窒素により、窒素の原子価が好ましいことが理解され、好ましい芳香族部分がベンゾイミダゾールであるならば、原子価を保持するために窒素はNHを含むことが理解される。最も好ましい芳香族にはフェニルおよびピリジルが含まれ、最も好ましいものはフェニルである。

【0070】

好ましいArには置換されたArが含まれ、置換基の数はいくつであつてもよく、芳香族部分のどの位置であつてもよい。より好ましい置換基は、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、アルキルおよびハロである。Ar部分が単環である場合、A部分の硫黄、リン、酸素、窒素またはカルボニル炭素へのArの付加に対して2位または4位で置換することが好ましい。

【0071】

好ましい R_1 にはアルキル、水素が含まれ、より好ましいのは水素である。好ましい R_2 、 R_3 および R_4 は独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-アルキル、複素環、複素環アルキルから選択され、これらの置換基は置換されていても非置換であつてよい。

【0072】

Xは、結合、または、O、N、もしくはSから選択されたヘテロ原子を含む。もちろん窒素の原子価では $=\text{N}=$ および $-\text{N}-$ が許容され、本明細書では両方が企図される。Zには、 COR_4 、 COOR_4 、 CONHR_4 および SO_2R_4 が含まれる。

【0073】

さらに、 R_2 と R_3 は環を形成することができ、したがって「スピロ環系」が形成され、 R_1 と R_2 または R_3 と R_4 は環を形成することができる。好ましいこのような環のサイズは5～7員環である。

【0074】

(化合物の調製)

式(I)のヒドロキサム化合物は種々の方法を用いて調製することができる。一般的なスキームは次の通りである。

【0075】

式(I)のヒドロキサム化合物は種々の方法を用いて調製することができる。本化合物を形成する一般的に好ましい方法は次の通りである。

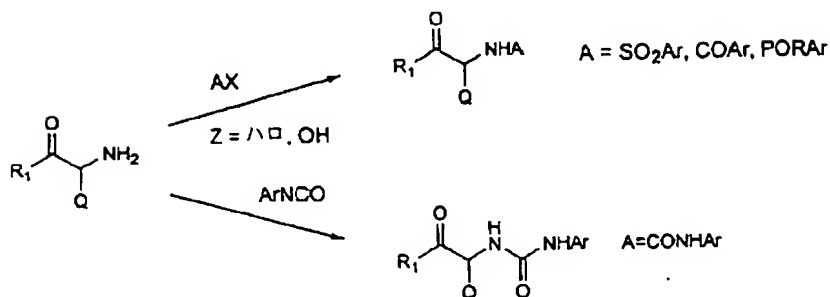
【0076】

A. 分子のNHA部分の調製およびヒドロキサム酸の生成

この部分の合成は所望のA置換基に依存して異なる方法で行うことが好ましい。Aが SO_2Ar 、 COAr 、または PORAr の場合、合成はアミド化学を用いて行う。しかしながら、Aが CONHAr の場合、以下に例示した通りにアミノ酸誘導体をイソシアネート ArNCO と反応させることが好ましい。簡便化のために、 R_1 およびC(R_2 、 R_3 、 $\text{X}-\text{Y}-R_4$)部分はこのスキームではQとして置き換えている。

【0077】

【化3】



【0078】

R_1 はアルキル、アルコキシ、水素、または後においてヒドロキサム酸合成に好

適なハロゲン化アシルなどにする他の部分である。

【0079】

次いで、標準的方法により、好ましくはハロゲン化アシルを調製しヒドロキシアミンで処理することによって、ヒドロキサム酸部分を調製する。

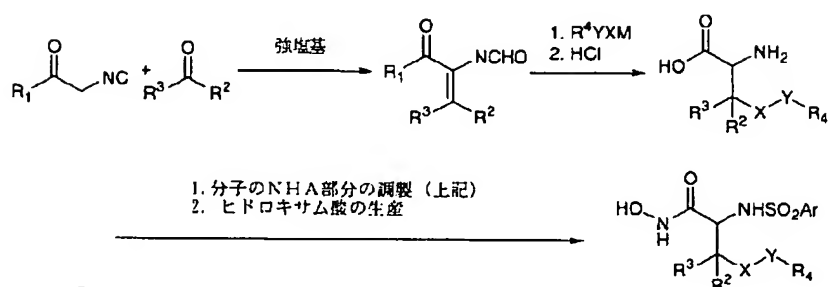
【0080】

B. 「Q部分」 $[C(R_2, R_3, X-Y-R_4)]$ の生成

Q $[C(R_2, R_3, X-Y-R_4)]$ を添加し、例えば金属水素化物などを用いて強塩基により、カルボニル化合物の酸性炭素において結合させて、これによりQはカルボニルのアルファ炭素に存在することとなる。以下に示すように、妥当な収量を得るためにはアミノ酸上の遊離アミンはいずれも保護する必要があることを当業者は当然認めている。簡便化のために、 R_1 はHとして示し、AはCONHAr以外とする。当業者は、この例示したスキームに基づいて、異なった置換基を有する分子を形成することができる。

【0081】

【化4】



【0082】

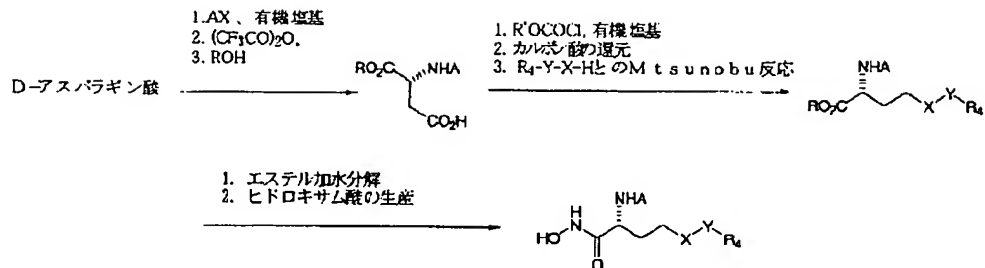
スキーム中、Mは金属であり、好ましくはアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、

R_1 は低級アルキル、ベンジル、アリール、または同様の容易にけん化される基であり、

Xはハロゲン化アシルの合成に適したハロゲン化物または適当な脱離基であることが好ましく、最も好ましいのはクロロまたはフルオロであり、アミド化が適当であるならばOHとしてもよい。

【0083】

【化5】



【0084】

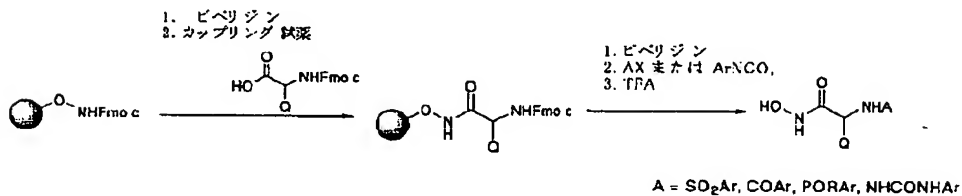
本発明の化合物は、カラムなどにおけるまたはコンビナトリアル合成における支持体に基づく合成にも適している。このような合成法のための支持体は新たに市販されており、これらの使用方法は一般に知られている。有機塩基が合成に使用されており、典型的にはこれらは窒素塩基であって、好ましい塩基にはピペリジン、トリエチルアミン (TEA)、ジイソプロピルアミン (DIPEA) などが含まれる。例として、2つの一般的な材料および関連した一般的な方法を記述する。

【0085】

a) クロロトリチルポリスチレン樹脂

【0086】

【化6】



【0087】

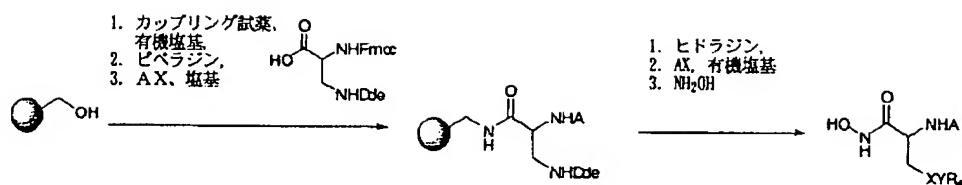
TFAはトリフルオロ酢酸であり、樹脂から分子を切断し最終産物と反応しない適当な他の酸でもよい。

【0088】

b) Wang樹脂

【0089】

【化7】



【0090】

式(I)の化合物はアミノ酸やアミノ酸誘導体などから容易に調製される。アルファアミノをハロまたは適当な脱離基を有する化合物と反応するのが好ましい。もちろん、アミノ酸が使用できない場合は、反応体での官能性を逆にしてもよく、すなわちアルファカルボニル脱離基をアミノ基と反応させてもよい。第1級アミノ化合物が塩基条件下においてハロゲン化物または脱離基に代わることが好ましい。

【0091】

アミノ酸には、通常に存在する20種類のアミノ酸およびその誘導体(例えば、サルコシン、ヒドロキシプロリン、プロリン、2-アミノ酪酸、ピコリン酸など)およびそれらのいずれのD-アミノ酸だけでなく、アルファアミノ酸が含まれる。多くのものは知られており、シグマ社(セントルイス、ミズーリ州)またはアルドリッチ社(ミルウォーキー、ウィスコンシン州)などから市販されている。市販されていないアミノ酸については、アミノ酸変異体は当該技術分野で知られているいくつかの方法によって生成することができる。

【0092】

以下の実施例および前述の記述を用いて、上記のスキームの指針に従い、同様の方法で当業者は種々の化合物を生成することができる。所望の生成物の収率を上げるためにこれらの工程に変更を加えてもよい。当業者は反応体、溶媒、および温度の賢明な選択が合成を成功させるための重要な要素であることも認識している。最適な条件などの決定は通常通り行うことであるが、上記のスキームの指針に従って種々の化合物を同様の方法で生成することが理解されるだろう。

【0093】

本発明の化合物の調製に用いられる出発物質は、既知のもの、または既知の方法によって作製されるもの、または出発物質として市販されているものである。

【0094】

有機化学業界の当業者はさらに指示がなくても有機化合物の標準的な操作を容易に実施することができるものと認識される。すなわち、このような操作を実施することは充分当業者の理解および経験の範囲内である。これらには、限定されるものではないが、カルボニル化合物を還元して対応するアルコールとすること、水酸基などの酸化、アシル化、求電子置換および求核置換双方の芳香族置換、エーテル化、エステル化およびけん化などが含まれる。これらの操作の実施例は March 著の *Advanced Organic Chemistry* (Wiley)、Carey および Sundberg 著の *Advanced Organic Chemistry* (第2巻) などの標準テキストにおいて論じられている。

【0095】

当業者は、ある種の反応は、分子中の他の官能基を遮蔽または保護し、それにより望ましくない副反応のいずれをも避けておよび／または反応の収量を高めたときに、最もうまく実施できることを容易に認識するであろう。しばしば当業者は保護基を利用して、このような収量の増加を実現し、望ましくない反応を避ける。これらの反応は文献において見られ、充分当業者の技術的範囲内にある。これらの操作の多くの実施例は、例えば T. Greene 著の *Protecting Groups in Organic Synthesis* で見ることができる。もちろん、反応性側鎖を有する出発物質として使用したアミノ酸を、望ましくない副反応を防ぐために保護することが好ましい。

【0096】

本発明の化合物は1つまたは複数のキラル中心を有することができる。結果として、例えばキラル出発物質、触媒または溶媒によって、ジアステレオマーおよびエナンチオマーその他を含む1の光学異性体を選択的に調製することができ、あるいはジアステレオマーおよびエナンチオマーを同時に含む（ラセミ混合物を含む）双方の立体異性体または双方の光学異性体を調製することができる。本発明の化合物はラセミ混合物として存在することができるので、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体の混合物、または立体異性体の混合物を

、キラル塩、キラルクロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて分離することができる。

【0097】

さらに、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む1の光学異性体または1の立体異性体は他より好ましい特性を有することができることは理解がなされているところである。したがって本発明を開示しこれを特許請求の範囲に記載しているとき、1のラセミ混合物を開示しているときには、実質的に他方の記載はなくとも、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む双方の光学異性体または双方の立体異性体が同様に開示され特許請求の範囲に記載されていることを明確に企図するものである。

【0098】

(使用方法)

体内に見られるメタロプロテアーゼ (MP) は、一つには細胞外タンパク質および糖タンパク質を含む細胞外マトリックスを破壊することにより作用する。これらのタンパク質および糖タンパク質は体内で組織の大きさ、形、構造および安定性を維持する重要な役割を担う。メタロプロテアーゼ阻害剤は少なくとも部分的にこのようなタンパク質の破壊によって引き起こされる疾患の治療に有用である。さらにMPは組織のリモデリングに密接に関連することが知られている。この活性の結果、MPは

- ・関節炎、多発性硬化症などの変性疾患を含む組織の破壊；体内での組織の転移または移動：

- ・繊維性疾患、癒痕化、良性過形成などを含む組織のリモデリング

のいずれかに関係する多くの障害において活性であると言われている。

【0099】

本発明の化合物は、この分類のプロテアーゼの好ましくない活性または活性上昇を特徴とする障害、疾患および／または望ましくない状態を治療する。例えば本化合物は、

- ・構造タンパク質（すなわち、組織の安定性および構造を維持するタンパク質）を破壊する、

・サイトカインでのアップレギュレーション、および／またはサイトカインプロセッシングおよび／または炎症、組織破壊および他の疾患に関するシグナリングを含む細胞内／細胞外のシグナリングを妨害する [Mohler KMら、Nature 370 (1994) 218-220、Gearing AJHら、Nature 370 (1994) 555-557、McGeehan GMら、Nature 370 (1994) 558-561]、および／または

・例えば精子成熟、卵受精などの過程の治療を受けている対象における望ましくない過程を促進する、

プロテアーゼを阻害するために用いることができる。

【0100】

本明細書で用いる「MP関連障害」または「MP関連疾患」は、疾患もしくは障害の生物学的発現においてまたは障害を導く生物学的カスケードにおいてまたは障害の症状として望ましくないもしくは増強されたMP活性を含む、障害または疾患である。このMPの「関連性」には、以下のものが含まれる。

・障害または生物学的発現の「原因」としての望ましくないまたは増強されたMP活性であって、該活性は、感染により、自己免疫病、傷害、生物力学的原因、もしくは生活様式 [例えば、肥満] により、または他の何らかの原因により、増強されたもの。

・疾患または障害の観察され得る発現の一部としてのMP。すなわち、この疾患または障害はMP活性の増大の点から測定することができ、あるいは臨床的観点からは望ましくないまたは増強されたMPレベルにより疾患であることが示される。MPは疾患または障害の「ホールマーク」である必要はない。

・望ましくないまたは増強されたMP活性は、疾患または障害の原因となるまたは疾患または障害に関連する生化学的カスケードまたは細胞カスケードの一部である。この点において、MP活性の阻害はカスケードを妨害して、それによって疾患を調節する。

【0101】

有益なことに、多くのMPは体中に均等に分布してはいない。したがって、種々の組織で発現するMPの分布はしばしばその組織に特異的である。例えば、関

節内の組織の破壊に関与するメタロプロテアーゼの分布は、他の組織に見られるメタロプロテアーゼの分布と同じではない。したがって、活性または効力に必須ではないが、ある種の障害は体内の疾患組織または疾患部位において見られる特異なMPに作用する化合物で治療することが好ましい。例えば、関節（例えば、軟骨細胞）に見られるMPに高い親和性および阻害を示す化合物は、特異性の低い他の化合物よりも疾患の治療に好ましいであろう。

【0102】

さらに、ある種の阻害剤は他のものよりもある種の組織に生物学的利用能が高く、上述した選択性を有する阻害剤を適当に選択することにより障害、疾患または望ましくない状態に対し特異な治療がもたらされる。例えば、本発明の化合物は中枢神経系に浸透する能力が異なる。したがって、中枢神経系の外側に特異的に見られるMPを介して媒介される効果を生ずるために、化合物を選択することができる。

【0103】

ある種のMPでのMP阻害剤の特異性の測定は、当業者の技術的範囲内で行われる。適当なアッセイ条件は文献で調べることができる。特異的アッセイはストロメライシンおよびコラゲナーゼについて知られている。例えば、米国特許第4,743,587号では、Cawstonら、Anal Biochem (1979) 99:340-345の方法を引用している。アッセイにおける合成基質の使用は、Weingarten, H. ら、Biochem Biophys Res Comm (1984) 139:1184-1187に記述されている。もちろん、MPによる構造タンパク質の破壊を分析する標準方法を用いることができる。本発明の化合物のメタロプロテアーゼ阻害活性は、もちろん、文献で調べたアッセイ、またはそれらの変法で検査することができる。単離されたメタロプロテアーゼ酵素を本発明化合物の阻害活性を確かめるために用いることができるし、組織破壊が可能な酵素を含む粗抽出物を用いることもできる。

【0104】

本発明化合物のMP阻害効果の結果として、本発明の化合物はさらに、メタロプロテアーゼ活性による以下の障害の治療にも有用である。

【0105】

本発明の化合物は予防治療または急性治療にも有用である。本化合物は医薬分野の当業者が望む任意の方法によって投与される。好ましい投与経路および選択する投与形態が治療する疾患の状態に依存するものであることは当業者には容易にできることであろう。好ましい全身投与経路には、経口または非経口投与が含まれる。

【0106】

しかしながら、多くの障害において患部に直接MP阻害剤を投与することが有利であることを当業者は容易に理解するであろう。例えば、手術創傷（例えば、血管形成術）による患部、瘢痕化または熱傷（例えば、皮膚の局部）による患部などの患部または疾患状態に直接MP阻害剤を投与することが有利であろう。

【0107】

骨のリモデリングはMPに関係しているので、本発明の化合物は人工器官のゆるみを防ぐために有用である。時間経過による人工器官のゆるみが痛みとなり、さらに骨の傷害を起こす可能性があるので、交換の必要性があることは当該技術分野では知られている。このような人工器官交換の必要性は、関節の交換（例えば、股関節、膝および肩関節の交換）、有床義歯、架工義歯および上顎および／または下顎に固定した人工器官を含む義歯などにおいて認められる。

【0108】

MPは心臓血管系のリモデリング（例えば、鬱血性心不全）にも活性である。予測される長期破壊率（経時的再開塞）よりも血管形成が速い理由の1つは、血管の基底膜に対して「傷害」と体が認識し得たことに応答してMP活性が望ましくないまたはMP活性が増大されるためであることが示唆された。したがって、拡張型心筋症、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化、プラーク破裂、再灌流傷害、虚血、慢性閉塞性肺動脈疾患、血管形成再狭窄および大動脈瘤などの適応症においてMP活性を調節することは、他の任意の治療の有効性を長期に渡って増加させることができるし、あるいは治療そのものとなることができる。

【0109】

皮膚の保護において、MPは皮膚のリモデリングや「代謝回転」に関わってい

る。結果的に、MPの調節は、限定するものではないが皺の修復、調節および保護および紫外線によって引き起こされた皮膚損傷の修復を含む皮膚症状の治療を増進する。このような治療は予防治療または生理学的発現が明らかになる前の治療を含む。例えば、紫外線損傷を防ぐために露光前治療として、および／または露光後損傷を防御または最小にするために露光中または露光後において、MPを与えてもよい。さらに、メタロプロテアーゼ活性を含む、異常な代謝回転から生じる異常組織に関係した皮膚障害および皮膚疾患、例えば表皮水疱症、乾癬、皮膚硬化症、アトピー性皮膚炎などにMPは関係している。本発明の化合物は、熱傷後などにおける組織の癒着化または組織の「収縮」を含む、皮膚の「通常の」傷害の結果の治療にも有用である。MPの阻害は、四肢再付着および（レーザーまたは切開による）難治病手術などのへの適用を含む、皮膚の癒着化を防ぐための手術操作や、皮膚の正常な組織増殖を増進するための手術操作においても有用である。

【0110】

さらに、MPは、他の組織の不規則なモデリングに関わる疾患、例えば骨などでは耳硬化症および／または骨粗鬆症や、特定の器官では肝硬変および肺線維症などに関与している。多発性硬化症などの疾患と同様に、MPは血液脳関門および／または神経組織のミエリン鞘の不規則なモデリングに関与する可能性がある。したがってMP活性の調節は、このような疾患の治療、予防および制御戦略として用いることができる。

【0111】

MPはさらに、サイトメガロウイルス、[CMV] 網膜症、HIV、およびその結果生じる症候群であるAIDSを含む、多くの感染症にも関与していると考えられている。

【0112】

MPは、血管線維腫や血管腫などにおいて新しい血管を作るために周辺組織が破壊される必要がある過剰血管新生にも関与している可能性がある。

【0113】

MPは細胞外マトリックスを破壊するので、これらの酵素の阻害剤は例えば排

卵を妨げること、卵細胞の細胞外環境を精子が入ることおよび貫通することを妨げること、受精卵細胞が着床するのを妨げること、および精子成熟を妨げるなどの受胎制御薬として使用できることが考えられる。

【0114】

さらに早期分娩および未熟分娩の予防または停止に有用であることも考えられる。

【0115】

MPは炎症反応およびサイトカインのプロセッシングに関係しているので、本化合物は、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、膵炎、憩室炎、喘息または肺に関する疾患、リュウマチ様関節炎、痛風およびライター症候群などの炎症が主な疾患に対しても抗炎症薬として有用である。

【0116】

自己免疫が障害の原因である場合、該免疫反応はしばしばMP活性およびサイトカイン活性を引き起こす。このような自己免疫疾患の治療においてMPを調節することは有用な治療戦略となる。したがってMP阻害剤は、エリテマトーデス、硬直性脊椎炎および自己免疫角膜炎を含む疾患の治療に用いることができる。自己免疫治療の副作用はMPによって媒介される他の症状を悪化させる場合もあるので、このMP阻害剤治療は、例えば自己免疫治療誘発性の繊維症にも有効である。

【0117】

さらに、肺疾患、気管支炎、肺気腫、嚢胞性繊維症、急性呼吸困難症候群（特に急性相反応）を含む、他の繊維性疾患にもこの種の治療を施す。

【0118】

外因性作用物質による望ましくない組織の破壊にMPが関与する場合、MP阻害剤によって治療することができる。これらは、例えば、ガラガラヘビ咬傷解毒剤として、アレルギー性炎症、自己敗血症およびショックなどの治療において抗発泡薬として、有効である。さらに、これらは、抗寄生虫剤（例えば、マラリアにおいて）、および抗感染症剤として有用である。例えば、これらは、ヘルペス、「風邪」（例えば、ライノウイルス感染）、髄膜炎、肝炎、HIV感染および

AIDSを生じる感染を含むウイルス感染症の治療および防御に有用と考えられる。

【0119】

MP阻害剤は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、糖尿病から生じる合併症、特に組織の増殖力を減退させる症状、凝血、移植片体宿主疾患、白血病、悪液質、タンパク尿、およびおそらく髪増殖調節の治療にも有用と考えられる。

【0120】

いくつかの疾患、状態または障害については、MP阻害は好ましい治療方法であると企図されている。このような疾患、状態または障害には、関節炎（変形性関節炎およびリュウマチ様関節炎を含む）、癌（特に腫瘍増殖および転移の防御または阻止）、眼球疾患（特に角膜潰瘍、角膜修復の欠如、黄斑変性、および翼状皮膚）および歯肉疾患（特に歯周疾患および歯肉炎）が含まれる。

【0121】

関節炎（変形性関節炎およびリュウマチ様関節炎を含む）の治療に好ましい化合物は、限定されるものではないが、メタロプロテアーゼおよびディスインテグリンメタロプロテアーゼに対して選択性を有する化合物である。

【0122】

癌の治療（特に腫瘍増殖および転移の防御または阻止）に好ましい化合物は、限定されるものではないが、ゼラチナーゼまたはIV型コラゲナーゼを優先的に阻害する化合物である。

【0123】

眼球疾患（特に角膜潰瘍、角膜修復の欠如、黄斑変性、および翼状皮膚）の治療に好ましい化合物は、限定されるものではないが、広くメタロプロテアーゼを阻害する化合物である。これらの化合物は局所的に投与されるのが好ましく、さらに好ましいのは点眼薬またはゲルである。

【0124】

歯肉疾患（特に歯周疾患および歯肉炎）の治療に好ましい化合物は、限定されるものではないが、コラゲナーゼを選択的に阻害する化合物である。

【0125】

(組成)

本発明の組成物は、

(a) 式(I)の化合物の安全かつ有効な量、および

(b) 薬剤学的に許容される担体

を含む。

【0126】

上述の通りに、過剰または望ましくないメタロプロテアーゼ活性によって起こる多くの疾患が知られている。これらには、腫瘍転移、変形性関節炎、リュウマチ様関節炎、皮膚炎症、潰瘍、特に角膜の潰瘍、感染に対する反応、歯周炎などが含まれる。したがって、本発明の化合物はこの望ましくない活性を伴った状態に関する治療に有用である。

【0127】

したがって、本発明の化合物をこれらの状態を治療または予防するために用いる医薬組成物に製剤化することができる。Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、最新版で明らかにされているような標準的な薬剤的製剤技術が用いられる。

【0128】

式(I)の化合物の「安全で有効な量」は、動物対象において、(毒性、刺激、またはアレルギー反応などの)著しい副作用を伴わずに、本発明の化合物を使用した際に妥当な有益/リスク比に対応して、活性部位でメタロプロテアーゼを効果的に阻害する量である。特定の「安全で有効な量」は、治療される特定の状態、患者の身体状態、治療期間、(あるならば)併用療法の性質、用いられる特定の投与形態、用いられる担体、式(I)の化合物の溶解性、および組成に望ましい投与計画などの要素によって明らかに変化するであろう。

【0129】

本化合物に加えて、本発明の組成物には薬剤学的に許容される担体を含む。「薬剤学的に許容される担体」という用語は、本明細書で用いる通りに、1つまた

は複数の相溶性の固形もしくは液体の充填希釈剤、または哺乳類への投与に適した封入物質のことである。本明細書で用いる「相溶性」という用語は、通常の使用条件下で実質的に組成物の薬学的効果を減少させるような相互作用がない形で、組成物の成分が本対象化合物と混じり合い、そして互いに混じり合うことができることを意味する。薬剤学的に許容される担体はもちろん、動物、好ましくは治療する哺乳類への投与に適するように充分に高純度で充分に毒性が低くなければならない。

【0130】

薬剤学的に許容される担体またはその成分として役立つ物質のいくつかの例としては、乳糖、ブドウ糖およびショ糖などの糖、コーンスターチおよび馬鈴薯澱粉などの澱粉、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびメチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体、トラガカント末、麦芽、ゼラチン、タルク、ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固形潤滑剤、硫酸カルシウム、ラッカセイ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂などの植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、アルギン酸、TWEENS “などの乳化剤、ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤、着色剤、着香剤、錠剤化剤、安定化剤、抗酸化剤、保存剤、発熱物質なしの水、等張食塩水、およびリン酸緩衝溶液がある。

【0131】

本化合物と一緒に用いる薬剤学的に許容される担体の選択は、基本的に化合物の投与経路によって決定される。

【0132】

本化合物を注射する場合は、好ましい薬剤学的に許容される担体は、血液と相容な懸濁剤を伴う無菌の生理食塩水であって、pHは約7.4に調節されているものである。

【0133】

特に、全身投与のための薬剤学的に許容される担体は、糖、澱粉、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、人工油

、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝溶液、乳化剤、等張生理食塩水、および発熱物質なしの水を含む。非経口投与用組成物中の薬剤学的に許容される担体は、少なくとも全組成物の約90質量%を含むことが好ましい。

【0134】

本発明の組成物は、単位剤形で与えられるのが好ましい。本明細書で用いる「単位剤形」とは、良好な医療行為に従い動物、好ましくは哺乳類対象に1回で投与するのに適した式(I)の化合物の量を含む本発明の組成物のことである。これらの組成物は約5mg(ミリグラム)から約1000mg、より好ましくは約10mgから約500mg、さらに好ましくは約10mgから約300mgの式(I)の化合物を含むのが好ましい。

【0135】

本発明の化合物は(例えば)経口、直腸、局所、経鼻、眼または非経口投与に適したあらゆる種類の形態をとることができる。所望する特定の投与経路によって、当該技術分野で周知である種々の薬剤学的に許容される担体を用いることができる。これらには、固形または液体充填剤、希釈剤、ヒドロトロプ、界面活性剤、および封入物質を含む。薬剤学的に活性物質を任意選択で含んでもよく、これらは式(I)の化合物の阻害活性を実質的に妨害しないものである。式(I)の化合物と一緒に用いる担体の量は、式(I)で表される化合物の単位用量当たりの実用的な投与物質量を提供するのに十分な量である。本発明の方法に有用な剤形を形成する技術および組成物は以下の文献、Modern Pharmaceuticals、9章および10章(Banker&Rhodes著、1979年)、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets、Liebermanら(1981年)、およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第2版 Ansel (1976)に記述されており、いずれも引用により本明細書中に取り入れる。

【0136】

本化合物に加えて、本発明の組成物は薬剤学的に許容される担体を含む。本明細書で用いる「薬剤学的に許容される担体」とは、動物、好ましくは哺乳類への

投与に適した1つまたは複数の相溶性の固形もしくは液体の充填希釈剤または封入物質を意味する。本明細書で用いられる「相溶性」とは、通常の使用条件下で実質的に組成物の薬学的効果を減少させるような相互作用がない形で、組成物の成分が本対象化合物と混じり合い、そして互いに混じり合うことができることを意味する。もちろん薬剤学的に許容される担体は、動物、好ましくは治療する哺乳類への投与に適するように純度は十分に高くかつ毒性は十分に低くなければならない。

【0137】

薬剤学的に許容される担体またはその成分として役立つ物質のいくつかの例としては、乳糖、ブドウ糖およびショ糖などの糖、コーンスターチおよび馬鈴薯澱粉などの澱粉、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびメチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体、トラガカント末、麦芽、ゼラチン、タルク、ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固形潤滑剤、硫酸カルシウム、ラッカセイ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂などの植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、アルギン酸、TWEENS（商標）などの乳化剤、ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤、着色剤、着色剤、錠剤化剤、安定化剤、抗酸化剤、保存剤、発熱物質なしの水、等張食塩水、およびリン酸緩衝溶液がある。

【0138】

本化合物と一緒に用いる薬剤学的に許容される担体の選択は基本的に投与する化合物の経路によって決定される。

【0139】

本化合物を注射する場合、好ましい薬剤学的に許容される担体は、血液と相溶な懸濁剤を伴う無菌の生理食塩水であって、pHは約7.4に調節されているものである。

【0140】

種々の経口用剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤および混合散剤といった固形剤形で用いられる。これらの経口用剤形は、安全で有効な量の式（I）の

化合物、通常少なくとも約5%、好ましくは約25%から約50%の式(1)の化合物を含む。錠剤は、圧縮されて適当な結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、流動促進剤、融解剤を含む、圧縮剤、粉末錠剤、腸溶コーティング、糖衣コーティング、フィルムコーティング、または多重圧縮剤であることができる。液体経口用剤形には、水剤、乳剤、懸濁液、非発泡性顆粒剤から再び溶いた液剤および/または懸濁剤、および発泡性顆粒剤から再び溶いた発泡性調剤が含まれ、適当な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、融解剤、着色剤および着香剤を含む。

【0141】

経口投与用の単位剤形の調製に適した薬剤として許容される担体は、当該技術分野で周知である。錠剤には一般に、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、乳糖およびセルロースなどの不活性希釈剤、澱粉、ゼラチンおよびショ糖などの結合剤、澱粉、アルギン酸およびクロスカルメローズなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、ならびにステアリン酸およびタルクなどの潤滑剤などの、慣習的な薬剤学的に相溶な補助剤が含まれる。粉末混合物の流動特性を向上させるために二酸化シリコンなどの磨砕剤を用いることもできる。FD&C色素などの着色剤を外観のために用いることもできる。アスパルターム、サッカリン、メンソール、ペパーミントおよび果実着香剤などの甘味剤および着香料は、咀嚼錠のために有用な補助剤である。カプセル剤は一般に1つまたは複数の上述した固形希釈剤を含む。担体成分の選択は、味覚、値段、および貯蔵安定性などの二次的な考慮点に依存し、本化合物の目的にとっては重要なものではなく、当業者によって容易に選択され得るものである。

【0142】

経口用組成物には、液剤、乳剤、懸濁剤なども含まれる。このような組成物の調製に適した薬剤学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤または懸濁剤のための典型的な担体成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液糖、ソルビトールおよび水が含まれる。懸濁剤のための典型的な懸濁剤には、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-5

91、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが含まれ、典型的な湿潤剤には、レクチンおよびポリソルビトール80が含まれ、典型的な保存剤にはメチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが含まれる。経口用液体組成物には、甘味剤、着香剤および上述した着色料などの1つまたは複数の成分を含んでいてもよい。

【0143】

このような組成物はさらに、所望する局所投与付近で、または所望する作用を伸ばすために種々の時間において本化合物を消化管に放出するように、慣習的な方法より典型的にはpHに依存したまたは時間に依存したコーティングを行うことが可能である。このような剤形には典型的には、しかし限定するものではないが、1つまたは複数の酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ポリビニル酢酸、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、Eudragit “コーティング、ワックスおよびシェラックが含まれる。

【0144】

本発明の組成物は、他の活性薬剤を任意選択で含むことができる。

【0145】

本化合物の全身輸送を実現するために有用な他の組成物には、舌下剤形、パッカ剤形および経鼻剤形が含まれる。このような組成物には典型的には、1つまたは複数の、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトールなどの可溶性充填物質；アカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤を含む。上述したGlidants、潤滑剤、甘味剤、着色剤、抗酸化剤および着香剤も含むことができる。

【0146】

本発明の組成物は対象に局所的に投与すること、例えば本組成物を対象の表皮または組織上皮に直接に付着または塗布することにより、または「貼付」により経皮的に投与することもできる。このような組成物には、例えばローション、クリーム、液剤、ゲルおよび固形物を含む。このような局所用組成物には、式(I)の化合物を安全で有効な量含むのが好ましく、通常少なくとも約0.1%で含むのが好ましく、約1%から約5%で含むのが好ましい。局所投与用の適当な担体は、継続的な膜として皮膚上に残り、発汗や水の浸漬によっても除去されない

ことが好ましい。一般に、担体は本来的に有機物であり、式（I）の化合物を分散または溶解させることができる。担体は薬剤学的に許容される皮膚軟化剤、乳化剤、増粘剤、溶媒などを含むことができる。

【0147】

（投与方法）

本発明はさらに、動物、好ましくは哺乳類対象における過剰のまたは望ましくないメタロプロテアーゼ活性に関連する障害を、該対象に安全で有効な量の式（I）の化合物を投与することによって治療または予防する方法を提供する。本明細書で使用した「過剰のまたは望ましくないメタロプロテアーゼ活性に関連する障害」とはタンパク質の破壊を特徴とする任意の障害である。本発明の方法は、（例えば）変形性関節炎、歯周炎、角膜潰瘍、腫瘍浸潤、およびリュウマチ様関節炎などの障害の治療に有用である。

【0148】

本発明の式（I）の化合物および組成物は局所的または全身的に投与することができる。全身投与には式（I）の化合物を体の組織に導入する方法、例えば関節内（特にリュウマチ様関節炎治療の場合）、髄腔内、硬膜外、筋肉内、経皮的、静脈内、腹腔内、皮下、舌下、直腸、および経口投与を含む。本発明の式（I）の化合物は経口的に投与されるのが好ましい。

【0149】

投与される阻害剤の特定の用量および治療期間、および治療を局所的または全身的のいずれで行うかは互いに依存している。投与計画および治療計画はさらに、使用する特定の式（I）の化合物、治療方針、阻害するメタロプロテアーゼ部位で最小阻害濃度をもたらす式（I）の化合物の能力、（体重などの）対象の各人の特質、治療計画に対するコンプライアンス、および治療の副反応の存在および深刻さといった要素に依存するであろう。

【0150】

典型的には、ヒト成人（体重約70キログラム）に対しては、1日当たり約5mgから約3000mg、より好ましくは約5mgから約1000mg、さらに好ましくは約10mgから約100mgの式（I）の化合物を全身投与する。こ

これらの投与範囲は例示の方法のみによるもので、毎日の投与は上に挙げた要素に依存して調節されることができると理解される。

【0151】

リュウマチ様関節炎治療のための好ましい投与方法は経口投与または関節内注射による非経口投与である。当該技術分野で知られており実施されているように、非経口投与のための製剤は無菌でなければならない。哺乳類、特にヒトについては（体重約70キログラムと仮定して）、個々の投与量は約10mgから約1000mgであることが好ましい。

【0152】

全身投与の方法は経口が好ましい。個々の投与量は約10mgから約1000mg、好ましくは約10mgから約300mgである。

【0153】

局所投与を用いて、式（I）の化合物を全身に運び、または対象を局所的に治療することができる。局所投与される式（I）の化合物の量は、皮膚の感受性、治療する組織の種類および場所、投与する組成物および（もしあるならば）担体、投与する特定の式（I）の化合物、および治療する特定の障害および望まれる（局所から区別されるような）全身的効果の程度などの要素に依存している。

【0154】

本発明の阻害剤は、標的リガンドを用いることにより、メタロプロテアーゼが蓄積する特定の場所を標的とすることができる。例えば、腫瘍に含まれるメタロプロテアーゼに阻害剤を集中させるために、一般にイムノトキシンの調製で理解されているようにして腫瘍マーカーと免疫反応する抗体またはそのフラグメントと阻害剤を結合させる。標的リガンドは腫瘍上に存在する受容体に適したリガンドでもある。標的とする組織のマーカーと特異的に反応するあらゆる標的リガンドを用いることができる。本発明の化合物と標的リガンドとの結合方法は、以下に記述された担体の結合方法と同様である。この結合物は上記の通りに製剤化されて投与される。

【0155】

局在症状に対しては、局所投与が望ましい。例えば、潰瘍化角膜の治療のため

には、罹患した眼への直接投与として点眼剤またはエアゾール剤のような製剤を用いることができる。角膜の治療に対しては、本発明の化合物をゲル、点眼剤、軟膏剤として製剤化することも可能であり、コラーゲンまたは親水性ポリマーシールドに混合することもできる。この物質はコンタクトレンズまたはリザーバとして、または結膜下製剤として挿入することもできる。皮膚炎症には、この化合物を局部的または局所的に、ゲル、パスタ、膏薬または軟膏として用いる。したがって治療方法は症状の性質を反映しており、選択した経路に適した製剤が当該技術分野で利用されている。

【0156】

もちろん前述の全てにおいて、本発明の化合物は単独または混合物として投与することが可能であり、組成物は適応症に適するようにさらに別の薬剤または賦形剤を含むこともできる。

【0157】

本発明の化合物には、通常哺乳類のメタロプロテアーゼについて示すよりも低いレベルではあるが細菌メタロプロテアーゼも阻害するものもある。いくつかの細菌メタロプロテアーゼは阻害物の立体化学にあまり依存していないようであるが、哺乳類のプロテアーゼを不活性化する能力においてジアステレオマー間で実質的な違いが認められる。したがって、活性のこのパターンを用いて、哺乳類酵素と細菌酵素を区別するすることができる。

【0158】

(抗体の調製および使用法)

本発明の化合物は、本発明の化合物に免疫特異的な抗血清を得るための免疫方法に利用することもできる。本発明の化合物は比較的小さいので、慣用的に用いられるキーホールカサガイヘモシアニン (KLH) などの抗原性を持たない担体または血清アルブミン担体と結合するのが有利である。カルボキシル官能基を有する本発明化合物に、当該技術分野で一般的に知られている方法によって担体を結合させることができる。例えば、カルボキシル残基をアルデヒドに還元して、タンパク質を母体とした担体の側鎖アミノ基と反応させることによって担体と結合して、次いで任意選択で形成されたイミノ結合を還元する。このカルボキシル

残基はジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合剤または他のカルボジイミド脱水剤を用いて側鎖アミノ基と反応させることもできる。

【0159】

リンカー化合物を用いてカップリングを行うこともできる。ホモ2官能基リンカーおよびヘテロ2官能基リンカーはPierce Chemical Company、ロックフォード、ILLより市販されている。次いで、得られた免疫複合体をマウス、ウサギなどの適当な哺乳類対象に注射する。適当な方法は、血清中の抗体産生を高める計画に従ってアジュバント存在下で免疫原の注射を繰り返すことを含む。免疫血清の力価は、現在では当該技術分野において標準操作である免疫アッセイ法を用い、本発明の化合物を抗原として用いて容易に測定することができる。

【0160】

得られた抗血清は直接用いることが可能であるし、あるいは免疫した動物の末梢血リンパ球または脾臓を収集し、抗体産生細胞を不死化し、次いで標準的な免疫アッセイ法を用いて適当な抗体産生細胞を同定することによってモノクローナル抗体を得ることができる。

【0161】

次いでポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体は、本発明の化合物を含む治療計画や予防計画のモニターに有用である。本発明の抗体調製に用いた標準免疫アッセイ法を用いて、血液、血清、尿または唾液などから得た適当な試料について、治療計画中の種々の時点において投与した阻害剤の有無を検査することができる。

【0162】

本発明の化合物は、標準の結合方法を用いて、テクニウム99またはI-131などのシンチグラフ標識と結合することもできる。標識化合物を対象に投与して、*in vivo*で1つまたは複数のメタロプロテアーゼが過剰量存在する場所を測定する。このように阻害剤が選択的にメタロプロテアーゼに結合する能力を利用して、*in situ*におけるこれらの酵素の分布を描くことができる。この方法は組織学的方法にも採用されることができ、標識化合物は競合免疫ア

ッセイに用いることができる。

【0163】

以下の限定的でない実施例は本化合物、組成物および本発明の使用法を例示している。

【0164】

(実施例)

化合物は、 ^1H NMRもしくは ^{13}C NMR、元素分析、質量スペクトルおよび／または赤外線スペクトルの適当なものを用いて分析する。

【0165】

典型的な不活性溶媒を、好ましくは乾燥形態で用いる。例えば、テトラヒドロフラン（THF）をナトリウムおよびベンゾフェノンから蒸留して、ジイソプロピルアミンは水素化カルシウムから蒸留して、他の全ての溶媒は適当な等級のものを購入する。クロマトグラフィーはシリカゲル（70-230メッシュ、アルドリッチ）または（230-400メッシュ、Merck）の適当なもので実施する。薄層クロマトグラフィー分析（TLC）はガラスを取りつけてあるシリカゲルプレート（200-300メッシュ、ペーカー社）上で行い、紫外線またはエタノール中の5%リンモリブデン酸で可視化する。

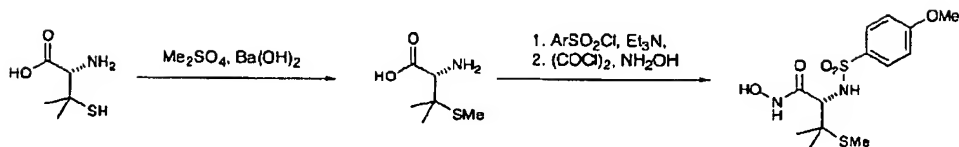
【0166】

実施例1

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオプロパンアミンの調製

【0167】

【化8】



【0168】

S-メチル-D-ペニシラミン：水酸化バリウム8水和物の0.4N溶液（330mL、67.01mmol）中のD-ペニシラミン（10.0g、67.0

1 mmol) の懸濁液を氷水槽上で冷やす。硫酸ジメチル (6.6 mL、70.36 mmol、1.05 当量) を 30 分間にわたって滴下して加える。懸濁液を室温で 18 時間攪拌する。1 N 硫酸溶液をこの溶液に (約 pH 2) 添加して、硫酸バリウムを沈殿させる。上澄みをデカントし、沈殿を水で数回洗浄する。上澄みの pH を濃縮水酸化アンモニウムで 6 に調整して、水を蒸発乾固により除去して純粋な白色の固形物を得る (10.9 g、100% 収率)。

【0169】

2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオ-プロピオン酸: ペニシラミン付加物 (10.9 g、67.01 mmol) をジオキサン (100 mL) および水 (100 mL) に溶解し、次いで得られた混合物を室温で攪拌する。トリエチルアミン (50 mL、670 mmol)、次いで 4-メトキシフェニルスルホニルクロライド (16.62 g、80.41 mmol) を反応混合液に添加する。得られた均質な溶液を室温で 18 時間攪拌し、次いで 1 N 塩酸で約 pH 2 の酸性とする。溶液を水に注いで、塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を (MgSO₄) で乾燥して減圧下で油状に濃縮する。精製はシリカゲルカラムで 15% メタノールおよび 85% クロロフォルムで溶出して行い固形物 (73%) を得る。

【0170】

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオ-プロパンアミド: カルボン酸 (7.9 g、23.7 mmol) をジクロロメタン (100 mL) 中において室温で攪拌し、次いで塩化オキサリル (6.17 g、48.6 mmol、2.05 当量) および DMF (1.73 g、23.7 mmol) を添加する。得られた溶液を室温で 15 分間攪拌する。分離フラスコ内で、塩酸ヒドロキシルアミン (6.5 g、94.8 mmol、4 当量) を THF (35 mL) および水 (10 mL) 中において 0℃ で攪拌する。トリエチルアミン (14.3 g、142.2 mmol、6 当量) を添加し、得られた溶液を 0℃ で 10 分間攪拌する。酸塩化物溶液を 0℃ でヒドロキシルアミン溶液に添加し、得られた混合液を室温で一晩攪拌する。この反応混合液を 1 N 塩酸で酸性にし、次いでジクロロメタン

で抽出する。有機抽出液を (Na_2SO_4) で乾燥して減圧下で濃縮して固形物にする。この固形物をクロロホルムから再結晶化して、白色粉末を得る (65%)。MS (ESI) : 349 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0171】

実施例2

以下の化合物を実施例1と同様にして調製した：

N-ヒドロキシ-2-[(4-ブロモフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオ-プロパンアミド

MS (ESI) : 397, 399 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-トキシフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオ-プロパンアミド

MS (ESI) : 391 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

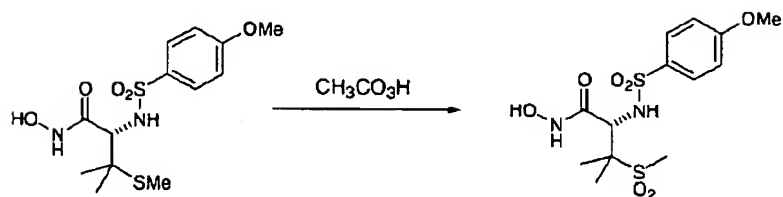
【0172】

実施例3

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオ-プロパンアミドの調製

【0173】

【化9】



【0174】

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-メチルチオ-プロパンアミド：硫化ヒドロキサム酸 (4.0 g, 11.5 mmol) をクロロホルム (50 mL) に溶解する。懸濁液を0℃まで冷却し、次いで過酢酸 (32% アルドリッチ溶液) (7.24 mL, 34.4 mmol, 3.0 当量) を添加する。溶液は過酢酸の添加によって透明になる。次いで反応混合液を室温まで暖めると溶液は再び懸濁液

になる（混濁する）。数時間後に反応の完了をモニタするためにHPLCで確認する。反応完了後、過酢酸を減圧下で蒸発乾固することによって除去し、得られた固形物をクロロホルムから再結晶化して精製する。MS（ESI）：381（M+H⁺）。

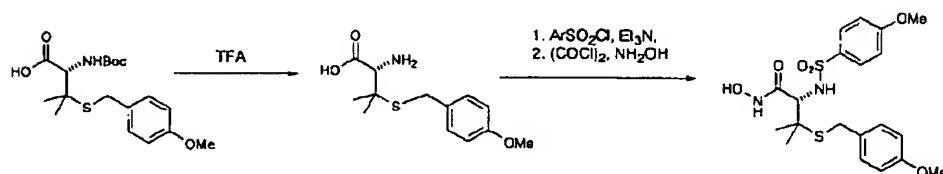
【0175】

実施例4

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-(p-メトキシベンゼンチオ)-プロパンアミドの調製

【0176】

【化10】



【0177】

S-(4-メトキシベンジル)-D-ペニシラミン：N-t-ブトキシカルボニル-S-(4-メトキシベンジル)-D-ペニシラミン（5.0g、13.5mmol）を40mLの塩化メチレンに溶解して氷槽中で0℃まで冷却する。トリフルオロ酢酸（18.5g、162mmol）を次に加えて、得られた混合液を0℃で1時間攪拌する。この反応混合液を室温まで暖めて出発物質がTLCおよび質量分析によって消失するまで攪拌する（3時間）。トリフルオロ酢酸および塩化メチレンを減圧下で蒸発乾固することによって所望の生成物を得る。

【0178】

N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-S-(4-メトキシベンジル)-D-ペニシラミン：ペニシラミン付加物（3.65g、13.5mmol）を次いでジオキサン（50mL）および水（50mL）に溶解して室温で攪拌する。トリエチルアミン（9.42mL、67.7mmol）を反応混合液に添加し、次いで4-メトキシフェニルスルホニルクロライド（3.37g、16.32mmol）を添加する。得られた均質な溶液を室温で18時間攪拌し、次いで

1 N塩酸で約pH2の酸性とする。この溶液を水に注いで塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を(MgSO₄)で乾燥して減圧下で油状物まで濃縮する。精製はシリカゲルのカラムで15%メタノールおよび85%クロロホルムで溶出して行い固形物を得る(73%)。

【0179】

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-3,3-ジメチル-3-(p-メトキシベンゼンチオ)-プロパンアミド: このカルボン酸(2.5g, 5.6mmol)をジクロロメタン(30mL)中において室温で攪拌し、次いで塩化オキサリル(1.0mL, 11.48mmol, 2.05当量)およびDMF(0.4mL, 5.6mmol)を添加する。得られた溶液を室温で15分間攪拌する。分離フラスコ内で、塩酸ヒドロキシルアミン(1.55g, 22.4mmol, 4当量)をTHF(15mL)および水(5mL)中において0℃で攪拌する。トリエチルアミン(3.39g, 33.6mmol, 6当量)を添加し、得られた溶液を0℃で10分間攪拌する。この酸塩化物溶液を次にヒドロキシルアミン溶液に0℃で添加し、得られた混合液を室温で一晩(通常は1~2時間で行うが)攪拌する。反応混合液を次に1N塩酸で酸性にし、次いでジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を(Na₂SO₄)で乾燥して減圧下で固形物まで濃縮する。この固形物を逆相HPLCで精製する。MS(ESI): 455 (M+H⁺)。

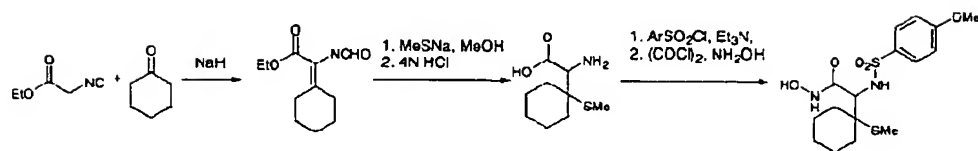
【0180】

実施例5

N-ヒドロキシ-a-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミドの調製

【0181】

【化11】



【0182】

エチルN-ホルミル- α -シクロヘキシリデングリシネート：THF（100 mL）中の水素化ナトリウム（4.07 g、60%、101 mmol）の懸濁液を0℃に冷却する。さらに2つの漏斗にTHF（10 mL）中のエチルイソシアノアセテート（10.0 g、88.4 mmol）およびのTHF（10 mL）中のシクロヘキサノン（9.67 g、88.4 mmol）を入れる。この溶液を反応混合液に30分かけて滴下して加える。次いで得られた混合液を室温まで暖めて一晩攪拌する。反応混合液は飽和塩化アンモニウム溶液を加えてクエンチする。層を分離して、水層を酢酸エチルで洗浄する（3×100 mL）。一緒にした有機抽出液を食塩水（200 mL）で洗浄して、（ MgSO_4 ）で乾燥し、次いで減圧下で油状物まで濃縮する。混合液が濁るまで酢酸エチル（40 mL）次いでヘキサンを混合液に添加する。得られた溶液を0℃まで冷却すると所望する生成物が溶液から析出する。

【0183】

エチルN-ホルミル- α -アミノ-1-メチルチオ-シクロヘキサンアセテート：シクロヘキシリデン（1 g、4.74 mmol）をメタノール（25 mL）中において室温で攪拌し、次いでナトリウムチオメトキシド（0.66 g、9.5 mmol、2当量）を添加する。得られた混合液を室温で一晩攪拌する。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えることにより反応をクエンチする。得られた混合液を塩化メチレンで抽出する（3×100 mL）。有機抽出液を（ MgSO_4 ）で乾燥し、次いで減圧下で油状物まで濃縮する。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製して（溶出液として7/3の酢酸エチル/ヘキサン）、所望の生成物を無色透明の油状物として得る。

【0184】

α -アミノ-1-メチルチオ-シクロヘキサン酢酸：ギ酸エステル（0.6 g、2.44 mmol）を4 N塩酸（50 mL）中で攪拌して一晩加熱還流する。次いでこの反応混合液を室温まで冷却して、次いで減圧下で溶媒を除去すると所望の生成物が白色の固形物として残る。

【0185】

α -[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-1-メチルチオ-シクロヘキサン酢酸：このアミノ酸(0.59 g、2.44 mmol)をジオキサン(20 mL)および水(20 mL)中において室温で攪拌し、次いでトリエチルアミン次いで4-メトキシフェニルスルホニルクロライド(0.53 g、2.56 mmol、1.05当量)を添加する。得られた混合液を室温で一晩攪拌する。反応混合液を1 N塩酸で酸性にし、次いで塩化メチレンで抽出する。有機抽出液を(MgSO₄)で乾燥し、次いで減圧下で油状物まで濃縮する。この油状物を1/1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いたシリカゲルのクロマトグラフィーで精製する。生成物を無色の油状物として得る。

【0186】

N-ヒドロキシ- α -(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミド：このカルボン酸(0.47 g、1.26 mmol)をジクロロメタン(10 mL)中において室温で攪拌し、次いで塩化オキサリル(0.33 g、2.58 mmol、2.05当量)およびDMF(92 mg、1.26 mmol)を添加する。得られた溶液を室温で15分間攪拌する。分離フラスコ内で、塩酸ヒドロキシルアミン(0.35 g、5.04 mmol、4当量)をTHF(15 mL)および水(5 mL)中において0℃で攪拌する。トリエチルアミン(0.76 g、7.56 mmol、6当量)を添加し、得られた溶液を0℃で10分間攪拌する。次に酸塩化物溶液をヒドロキシルアミン溶液に0℃で添加し、得られた混合液を室温で一晩攪拌する。この反応混合液を次に1 N塩酸で酸性にし、次いでジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を(Na₂SO₄)で乾燥して減圧下で固形物まで濃縮する。生成物をクロロホルムから再結晶化する。MS(ESI)：389 (M+H⁺)

。

【0187】

実施例6

以下の化合物を実施例5と同様にして調製した：

N-ヒドロキシ- α -(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-2H-ピラン-4-アセトアミド MS(ESI)

: 391 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ- α -[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-2H-チオピラン-4-アセトアミド MS (ESI): 407 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ- α -[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-1-メチル-ピペリジン-4-アセトアミド MS (ESI): 404 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ- α -[(4-ブロモフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミド MS (ESI): 437, 439 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ- α -[(4-ブトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミド MS (ESI): 431 (M+H⁺)。

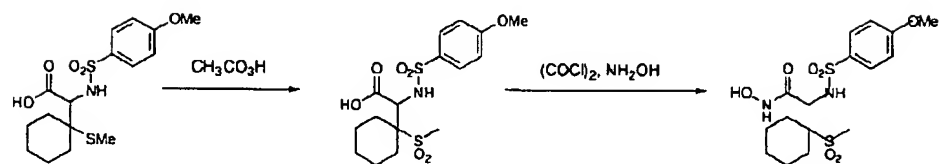
【0188】

実施例7

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ- α -[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミドの調製

【0189】

【化12】



【0190】

S, S-ジオキソ- α -[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン酢酸:

硫化ヒドロキサム酸 (0.5 g, 1.34 mmol) をクロロホルム (50 mL) に溶解する。この懸濁液を0℃に冷却し、次いで過酢酸 (32%アルドリ

ッチ溶液) (1.3 mL、5.04 mmol、4.0当量) を添加する。この溶液は過酢酸の添加によって透明になる。次いで反応混合液を室温まで暖めると溶液は再び懸濁 (混濁) する。数時間後反応が完了したことをHPLCによって確認する。反応完了後、過酢酸を減圧下で蒸発乾固することによって除去して所望の生成物を白色の固形物として得る。

【0191】

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ- α -[(4-メトキシフェニル) スルホンルアミノ] -テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミド: このカルボン酸 (0.5 g、1.24 mmol) をジシクロメタン (10 mL) 中において室温で攪拌し、次いで塩化オキサリル (0.32 g、2.53 mmol、2.05当量) およびDMF (90 mg、1.24 mmol) を添加する。得られた溶液を室温で15分間攪拌する。分離フラスコ内で、塩酸ヒドロキシルアミン (0.35 g、4.96 mmol、4当量) をTHF (15 mL) および水 (5 mL) 中において0℃で攪拌する。トリエチルアミン (0.75 g、7.44 mmol、6当量) を添加し、得られた溶液を0℃で10分間攪拌する。酸塩化物溶液を次にヒドロキシルアミン溶液に0℃で添加し、得られた混合液を室温で一晩攪拌する。次いで反応混合液を1 N塩酸で酸性にし、次いでジクロロメタンで抽出する。有機抽出液を (Na_2SO_4 で) 乾燥して減圧下で固形物になるまで濃縮する。生成物はクロロホルムから再結晶化する。MS (ESI) : 421 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0192】

実施例 8

以下の化合物を実施例7と同様にして調製した:

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ- α -[(4-メトキシフェニル) スルホンルアミノ] -テトラヒドロ-4-メチルチオ-2H-ピラン-4-アセトアミド

MS (ESI) : 423 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

N-ヒドロキシ-S, S, S-テトラオキソ- α -[(4-メトキシフェニル) スルホンルアミノ] -テトラヒドロ-4-メチルチオ-2H-チオピラン-4-アセトアミド MS (ESI) : 455 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ-a- [(4-メトキシフェニル) スルホニルアミノ] -テトラヒドロ-4-メチルチオ-1-メチル-ピペリジン-4-アセトアミド MS (ESI) : 436 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ-a- [(4-ブロモフェニル) スルホニルアミノ] -テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミド MS (ESI) : 469, 471 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-S, S-ジオキソ-a- [(4-プトキシフェニル) スルホニルアミノ] -テトラヒドロ-4-メチルチオ-シクロヘキサン-4-アセトアミド MS (ESI) : 463 (M+H⁺)。

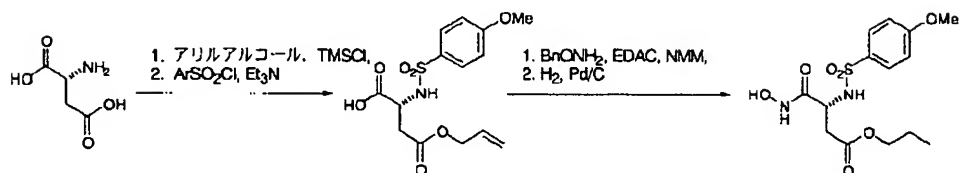
【0193】

実施例9

N-ヒドロキシ-2R- [(4-メトキシフェニル) スルホニルアミノ] スクシンアミド酸プロピルエステルの調製

【0194】

【化13】



【0195】

D-アスパラギン酸γ-アリルエステル塩酸塩: D-アスパラギン酸 (4 g) をアリルアルコール (100 mL) に懸濁して塩化トリメチルシリル (9.5 mL) を滴下して加え、反応混合液を室温で20時間攪拌する。エーテル (600 mL) を添加して白色の沈殿物を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、乾燥してD-アスパラギン酸γ-アリルエステル塩酸塩を得る。

【0196】

N- [(4-メトキシフェニル) スルホニル-D-アスパラギン酸γ-アリルエステル: D-アスパラギン酸γ-アリルエステル塩酸塩 (1.6 g) をジオキサン-水 (1:1 v/v, 40 mL) に溶解して溶液を0℃まで冷却する。トリ

エチルアミン (2.8 mL)、次に塩化p-メトキシスルホン (1.65 g) を添加し、反応混合液を0℃で15分間、次いで室温で4時間攪拌する。反応混合液を濃縮して残渣を1N塩酸および酢酸エチル間に分配する。水層を酢酸エチルで洗浄する。一緒にした有機層を重炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥して減圧下で濃縮してN-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アスパラギン酸 γ -アリルエステル]を白色固形物として得る。

【0197】

N-ベンジルオキシ-2R-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アミノ]スクシンアミド酸アリルエステル:N-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アスパラギン酸 γ -アリルエステル (3.43 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、溶液を0℃に冷却する。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.6 g)、N-メチルモルホリン (3.3 mL) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (2.3 g) を順次添加して、20分後にO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.6 g) を添加する。反応混合液を室温で20時間攪拌して水をゆっくり添加する。沈殿物を収集し水で洗浄して真空中で乾燥する。粗生成物をメタノール水溶液からの結晶化によって精製してN-ベンジルオキシ-2R-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アミノ]スクシンアミド酸アリルエステルを白色の固形物として得る。

【0198】

N-ヒドロキシ-2R-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アミノ]スクシンアミド酸プロピルエステル:N-ベンジルオキシ-2R-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アミノ]スクシンアミド酸アリルエステル (150 mg) をメタノール (10 mL) に溶解してパラジウム炭素触媒 (20 mg) を添加する。この反応混合液を大気圧の水素下で1.5時間攪拌する。触媒をセライトを通して濾過によって除去して、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を酢酸エチルから結晶化して精製し、N-ヒドロキシ-2R-[(4-メトキシフェニル)スルホン- γ -アミノ]スクシンアミド酸プロピルエステルを白色の固形物として得る。MS (ESI): 361 ($\text{M}+\text{H}^+$)、378 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。

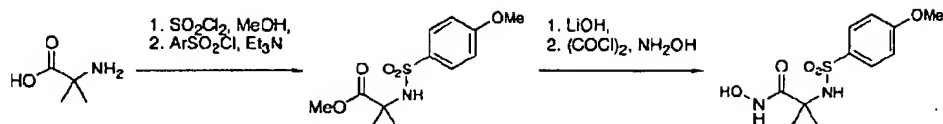
【0199】

実施例 10

2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ーイソブチリックヒドロキサム酸の調製

【0200】

【化14】



【0201】

2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ーイソ酪酸メチルエステル：2-アミノイソ酪酸（15 g、0.15 mol）を500 mLに溶解してSOCl₂（37 mL、50 mmol）で処理し、18時間撹拌した。この混合液を蒸発乾固することによって乾燥して白色の固形物74 g（81%）を得た。

【0202】

上記固形物（5.0 g、43 mmol）をトリエチルアミン（15 mL、107 mmol）を含む水：ジオキサン（1：1、40 mL）に溶解した。4-メトキシフェニルスルホニルクロライド（9.7 g、0.47 mol）を添加して14時間室温で撹拌した。次いで混合液を酢酸エチルおよび1 N塩酸間に分配した。層を分離して有機層を1 N塩酸で1回、食塩水で1回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固することによって黄色の油状物8 gを得た。次いでこの混合物をヘキサン：酢酸エチル（8：2）を使用したフラッシュシリカによるクロマトグラフィーを行って白色粉末2.8 g（23%）を得た。MS（CI）288（M⁺+H、100%）、305（62）、228（71）、171（26）、118（15）。

【0203】

2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ーイソブチリックヒドロキサム酸：出発エステル（500 mg、1.74 mmol）をジオキサン：水（1：1、5 mL）に溶解し、LiOH（146 mg、3.5 mmol）で処理し

、18時間室温で攪拌した。次いでこの混合液を1N塩酸および酢酸エチル間に分配した。次いで有機層を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して白色の固形物を得た。

【0204】

上記の酸を18mLのジクロロメタンに室温で溶解して $(COCl)_2$ および触媒DMFで処理して1時間攪拌した。分離フラスコ内で、塩酸ヒドロキシアミン(512mg、7.32mmol)を水：THF(3：8、11mL)中において攪拌して、0℃に冷却してトリエチルアミンで処理した。酸塩化物溶液をヒドロキシルアミン溶液に0℃で添加して、室温にして18時間攪拌した。混合液を1N塩酸およびジクロロメタン間に分配した。次いで有機層を $MgSO_4$ で乾燥して、濾過し、蒸発乾固することによって粗生成物を得て、これを酢酸エチルを用いたフラッシュシリカでのクロマトグラフィーを行い、所望のヒドロキサム酸154mgを得た。MS(ESI) 274 ($M^+ + H$, 58)、291 (100)。

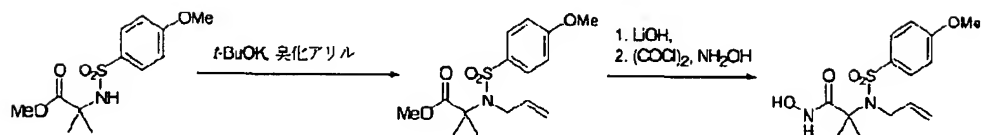
【0205】

実施例11

2-[(N)-(4-メトキシフェニル)スルホニル-(N)-アリルアミノ]イソブチリックヒドロキサム酸の調製

【0206】

【化15】



【0207】

2-[(N)-(4-メトキシフェニル)スルホニル-(N)-アリルアミノ]イソ酪酸メチルエステル：出発スルホンアミド(600mg、2.09mmol)を室温で10mLの乾燥THFに溶解してtert-ブトキシド(2.3mL、THF中において1M、2.3mmol)で処理して、1時間攪拌して濃厚な沈殿物が形成した。臭化アリル(271mL、3.2mmol)を添

加して混合液を50℃まで3時間加熱して主生成物および少量の生成物を得た。この混合液を1N塩酸およびエーテル間に分配した。有機層をMgSO₄で乾燥して濾過して蒸発乾固した。この残渣についてヘキサン：酢酸エチル（3：1～1：1）を用いたフラッシュシリカのクロマトグラフィーを行って、所望のアルキル化スルホンアミド413mgと、エステル交換反応を行ってアリルエステルとなった同じ生成物91mgを得た。MS（CI）288（M⁺+H）。

【0208】

2-[(N)-(4-メトキシフェニル)スルホニル-(N)-アリアルミノ]-イソブチリックヒドロキサム酸：出発エステル（257mg、0.782mmol）をジオキサン：水（1：1、3mL）に溶解し、LiOH（73mg、1.7mmol）で処理し、室温で18時間攪拌した。次いでこの混合液を1N塩酸および酢酸エチル間に分配した。次いで有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し濃縮して白色固形物を得た。

【0209】

上記の酸を3mLのジクロロメタンに室温で溶解し、(COCl)₂（140mL、1.6mmole）および触媒DMFで処理して1時間攪拌した。分離フラスコ内で、塩酸ヒドロキシルアミン（512mg、7.32mmole）を水：THF（1：3、4mL）中において攪拌して、0℃に冷却して、653mLのトリエチルアミンで処理した。酸性塩化物溶液をヒドロキシルアミン溶液に0℃で添加して、室温にして18時間攪拌した。この混合液を1N塩酸およびジクロロメタン間に分配した。次いで有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固することによって粗生成物を得て、酢酸エチルを用いてフラッシュシリカのクロマトグラフィーを行い、所望のヒドロキサム酸26mgを得た。MS（ESI）289（M⁺+H、44）、306（100）。

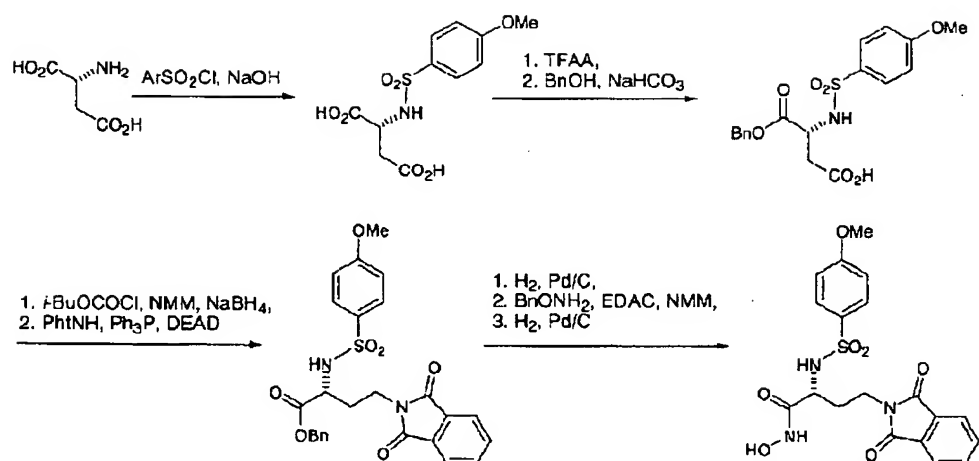
【0210】

実施例12

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-4-フタルイミド-ブタンアミドの調製

【0211】

【化16】



【0212】

N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-D-アスパラギン酸：D-アスパラギン酸(2.66g)を2N水酸化ナトリウム(30mL)に懸濁して4-メトキシフェニルスルホニルクロライド(4.12g)を添加する。混合液を70℃で5時間攪拌して(透明溶液)、室温まで冷却して塩化メチレンで抽出する。水層を12N塩酸で酸性化し、次いで酢酸エチルで抽出する。一緒にした有機層を食塩水で洗浄して、(Na_2SO_4)で乾燥し、減圧下で濃縮して、白色固形物としてN-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-D-アスパラギン酸を得る。

【0213】

N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-D-アスパラギン酸 α -ベンジルエステル：N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-D-アスパラギン酸(4.55g)を乾燥テトラヒドロフラン(40mL)に溶解して無水トリフルオロ酢酸(20mL)を添加する。反応混合液を20時間攪拌して減圧下で揮発物を除去する。粗無水物をベンジルアルコール(32mL)に溶解して混合物を室温で20時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムを添加して混合液を激しく攪拌し、次いでエチルエーテルで抽出する。水層を6N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。一緒にした有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥し、減圧下で濃縮し、白色の固形物としてN-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-D-アスパラギン酸 α -ベンジルエステルを得る。

得る。

【0214】

ベンジル2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-4-フタルイミド-ブタノエート。N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-D-アスパラギン酸 α -ベンジルエステル(400mg)をジメトキシエタン(2mL)に溶解して0℃に冷却する。N-メチルモルホリン(112 μ L)およびクロロギ酸イソブチル(132 μ L)を順次添加し、次いで水素化ホウ素ナトリウム(115mg)および水(25mL)を添加する。生成物を酢酸エチルで抽出して一緒にした有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、(Na_2SO_4 で)乾燥し、減圧下で濃縮する。粗アルコール、フタルイミド(197mg)およびトリフェニルホスフィン(352.5mg)を乾燥テトラヒドロフラン(11mL)に溶解する。この溶液を0℃に冷却してジエチルアザジカルボキシレート(212 μ L)を添加する。冷却槽を取り除いて溶液を18時間攪拌する。酢酸エチルを添加して混合液を食塩水で洗浄して、(Na_2SO_4 で)乾燥して減圧下で濃縮する。粗生成物を結晶化によって精製し、無色固形物としてベンジル2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-4-フタルイミド-ブタノエートを得る。MS(ESI) 509 (M+H)⁺。

【0215】

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-4-フタルイミド-ブタンアミド。2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-4-フタルイミド-ブタノエート(199mg)を酢酸エチル-メタノール混合液(6mL、2:1 v/v)に溶解してパラジウム触媒(10% Pd/C)を添加する。混合物を大気圧の水素下で3時間攪拌して、セライトプラグで濾過して揮発物を減圧除去して粗カルボン酸を得る。実施例9で記述した方法に従い、対応するヒドロキサム酸に変換し、無色固形物としてN-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]-4-フタルイミド-ブタンアミドを得る。MS(ESI) 434 (M+H)⁺。

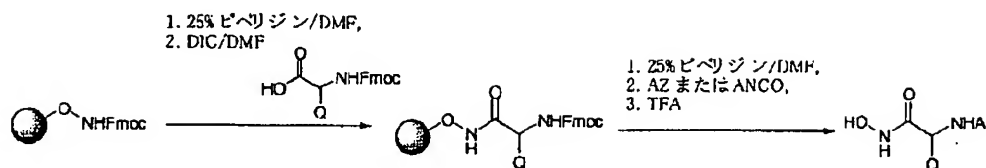
【0216】

実施例13

アミノ酸に基づくヒドロキサム酸の調製。

【0217】

【化17】



【0218】

樹脂結合N-(Fmoc)ヒドロキシルアミン(1)のFmoc脱保護

N-(Fmoc)ヒドロキシルアミン(1)で官能化された2-クロロトリチルポリスチレン樹脂(5.2g、4.0mmol)を数回ジクロロメタン(DCM)で洗浄した。この樹脂をDCM(50mL)中でスラリーにし、これにジメチルホルムアミド(DMF)中のピペリジン25%溶液(15mL)を添加した。この樹脂スラリーを30分間激しく振盪し、次いで濾過した。この樹脂をDMF(4×75mL)で洗浄した。この樹脂を再び前記と同様の方法でDMF中の25%ピペリジンで処理した。濾過の後、樹脂をまずDMF(4×75mL)で、次いでDCM(2×75mL)およびメタノール(MTH)(3×75mL)で交互に洗浄した。この樹脂を1時間真空乾燥した。

【0219】

Fmoc脱保護樹脂を1:1DMF/DCM中でスラリーにし、ACT496 MOS Robotの96ウェルに等量ずつ分配した。これは1ウェル当たり基質約0.042mmolであった。注記しない限り、以後の操作は96ウェルそれぞれにおいて同じように実施した。

【0220】

O-(樹脂)ヒドロキシルアミンへのアミノ酸のカップリング

O-(樹脂)ヒドロキシルアミン(0.042mmol)を、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(6当量)を含むDMF(1.5mL)中の適当な(表1)N-(Fmoc)保護アミノ酸(6当量)の溶液で処理した。得られたスラリーを18時間激しく振盪した。この樹脂を濾過してまずDMF(4×3mL)

で、次いでDCM (2×3 mL) およびメタノール (MTH) (3×3 mL) で交互に洗浄した。

【0221】

樹脂結合アミノ酸ヒドロキサメート (2) の α -N-Fmoc脱保護

O- (樹脂) ヒドロキシルアミン-アミノ酸 (α -N-Fmoc) (0.042 mmol) をDMF中の25%ピペラジン溶液 (1.5 mL) 中でスラリーとする。この樹脂スラリーを30分間激しく振盪し、次いで濾過した。この樹脂をDMFで洗浄した (4×3 mL)。この樹脂を再び前記と同様の方法でDMF中の25%ピペラジンで処理した。濾過後、この樹脂をまずDMFで (4×3 mL)、次いでDCM (2×3 mL) およびMTH (3×3 mL) で交互に洗浄した。

【0222】

樹脂結合アミノ酸ヒドロキサメート (3) の α -N-官能化 (R)

スルホンアミドの形成

O- (樹脂) ヒドロキシルアミン-アミノ酸 (3) (0.042 mmol) を、2:1の1, 2-ジクロロエタン/ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL) 中の溶液として適当な塩化スルホン (表1) (3当量) で3時間処理した。この樹脂を濾過してまずDMF (4×3 mL) で、次いでDCM (2×3 mL) およびメタノール (MTH) (3×3 mL) で交互に洗浄した。

【0223】

カブロン酸アミドの形成

O- (樹脂) ヒドロキシルアミン-アミノ酸 (3) (0.042 mmol) を、DMF (1.5 mL) 中のn-カブロン酸 (5当量)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリ-ス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) (5当量) およびトリエチルアミン (10.5当量) の溶液で処理した。このスラリーを18時間激しく振盪し、次いで、濾過した。濾過後、樹脂をまずDMF (4×3 mL) で、次いでDCM (2×3 mL) およびMTH (3×3 mL) で交互に洗浄した。

【0224】

ニコチン酸アミドおよび安息香酸アミドの形成

O-（樹脂）ヒドロキシルアミン-アミノ酸（3）（0.042 mmol）を、DMF（1.5 mL）中の適当な酸（5当量）および1, 3-ジイソプロピルカルボジミド（5当量）の溶液で処理した。得られたスラリーを18時間激しく振盪し、次いで、濾過した。濾過後、樹脂をまずDMF（4×3 mL）で、次いでDCM（2×3 mL）およびMTH（3×3 mL）で交互に洗浄した。

【0225】

尿素の形成

O-（樹脂）ヒドロキシルアミン-アミノ酸（3）（0.042 mmol）を、2:1 DMF/ジイソプロピルエチルアミン中のp-トリルイソシアネート（5当量）の溶液で処理した。得られたスラリーを18時間激しく振盪し、次いで濾過した。濾過後、この樹脂をまずDMF（4×3 mL）で、次いでDCM（2×3 mL）およびMTH（3×3 mL）で交互に洗浄した。

【0226】

固体支持体からのヒドロキサム酸（4）の切断

アミノ酸ヒドロキサマート（0.042 mmol）を結合した α -N-置換樹脂を1, 2-ジクロロエタン（2 mL）中の25%トリフルオロ酢酸の溶液で20分間処理し、次いで、樹脂を濾過して、濾液を準備したバイアル中に集めた。この樹脂をMTH（3 mL）で洗浄し、洗浄物を最初の濾液とともにブールした。このバイアルを蒸発乾固することによって乾燥し、次いでバイアル中の内容物をジメチルスルホキシド（1 mL/ウェル）を用いて深いウェルのマイクロタイタープレートに移した。

【0227】

以下の化合物を上記の方法を用いて調製した。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-アセトアミド MS (ESI): 261 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-ブトキシフェニルスルホニル)アミノ]-アセトアミド MS (ESI): 303 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-ブロモフェニルスルホニル)アミノ]-アセトア

ミド MS (ESI) : 309 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2- [オクタノイルアミノ] -アセトアミド MS (ESI) : 217 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2- [ニコチノイルアミノ] -アセトアミド MS (ESI) : 196 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2- [ベンゾイルアミノ] -アセトアミド MS (ESI) : 195 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] アミノ] -アセトアミド MS (ESI) : 224 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 275 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホニル) アミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 317 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホニル) アミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 323 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 231 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 210 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ベンゾイルアミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 209 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] アミノ] -プロピオンアミド MS (ESI) : 238 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -3-メチルブタンアミド MS (ESI) : 303 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホニル) アミノ] -3-メチルブタンアミド MS (ESI) : 345 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホニル) アミノ] -3-メチルブタンアミド MS (ESI) : 351 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -3-メチルブタンアミド
MS (ESI) : 259 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -3-メチルブタンアミド
MS (ESI) : 238 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ベンゾイルアミノ] -3-メチルブタンアミド
MS (ESI) : 237 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] ア
ミノ] -3-メチルブタンアミド MS (ESI) : 266 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -
3-フェニルプロピオンアミド MS (ESI) : 351 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホニル) アミノ] -
3-フェニルプロピオンアミド MS (ESI) : 393 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホニル) アミノ] -3
-フェニルプロピオンアミド MS (ESI) : 399 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -3-フェニルプロピオン
アミド MS (ESI) : 307 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -3-フェニルプロピオン
アミド MS (ESI) : 286 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ベンゾイルアミノ] -3-フェニルプロピオンア
ミド MS (ESI) : 285 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] ア
ミノ] -3-フェニルプロピオンアミド MS (ESI) : 314 (M+H⁺)
。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -
3-メチルプロピオンアミド MS (ESI) : 289 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホニル) アミノ] -
3-メチルプロピオンアミド MS (ESI) : 331 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホニル) アミノ] -3
-メチルプロピオンアミド MS (ESI) : 337 (M+H⁺) 。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -3-メチルプロピオンアミド MS (ESI) : 224 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホン) アミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 335 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホン) アミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 377 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホン) アミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 383 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 291 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 270 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [ベンゾイルアミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 269 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] アミノ] -4-メチルチオブタンアミド MS (ESI) : 298 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホン) アミノ] -6-アミノカブロンアミド MS (ESI) : 332 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホン) アミノ] -6-アミノカブロンアミド MS (ESI) : 374 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホン) アミノ] -6-アミノカブロンアミド MS (ESI) : 380 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -6-アミノカブロンアミド MS (ESI) : 288 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -6-アミノカブロンアミド MS (ESI) : 267 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [ベンゾイルアミノ] -6-アミノカブロンアミド MS (ESI) : 266 (M+H⁺) 。
 (2R) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] ア

ミノ] -6-アミノカプロンアミド MS (ESI) : 295 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[ニコチノイルアミノ]-シクロヘキサンカルボンアミド
MS (ESI) : 264 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-ブロモフェニルスルホニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボンアミド MS (ESI) : 411 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[ニコチノイルアミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボンアミド MS (ESI) : 298 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 352 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[(4-ブトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 394 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[(4-ブロモフェニルスルホニル)アミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 400 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[オクタノイルアミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 308 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[ニコチノイルアミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 287 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[ベンゾイルアミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 286 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[[(4-メチルフェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-3-(3-ピリジン)プロピオンアミド MS (ESI) : 315 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 318 (M+H⁺)。

(2R)-N-ヒドロキシ-[(4-ブトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 360 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホニル) アミノ] -3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 366 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 274 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 253 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [ベンゾイルアミノ] -3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 252 (M+H⁺)。

(2R) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] アミノ] -3-アミドプロピオンアミド MS (ESI) : 281 (M+H⁺)。

(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 305 (M+H⁺)。

(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- [(4-ブトキシフェニルスルホニル) アミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 347 (M+H⁺)。

(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- [(4-ブロモフェニルスルホニル) アミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 353 (M+H⁺)。

(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- [オクタノイルアミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 261 (M+H⁺)。

(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- [ニコチノイルアミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 240 (M+H⁺)。

(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- ([ベンゾイルアミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 239 (M+H⁺)。

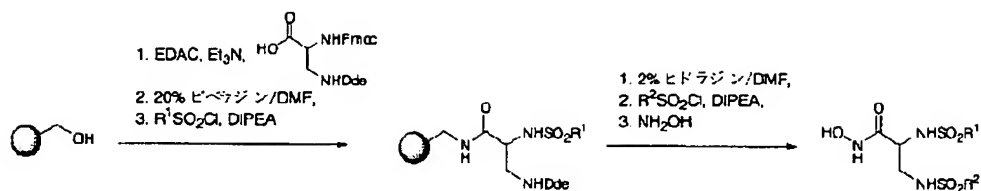
(2R, 3S) -N-ヒドロキシ- [[(4-メチルフェニルアミノ) カルボニル] アミノ] -3-ヒドロキシブタンアミド MS (ESI) : 268 (M+H⁺)。

【0228】

実施例14

置換2, 3-ジアミノプロピオンヒドロキサム酸の調製。

【0229】



【0230】

Wang樹脂へのN α -(Fmoc)-N β -(Dde)-ジアミノプロピオン酸の付加: Wang樹脂(Advanced Chemtech社、0.84mmol/g、5.0g、4.2mmol)を乾燥ジクロロメタン(75mL)中でスラリーとした。これにN α -(Fmoc)-N β -(Dde)-ジアミノプロピオン酸(3.1g、6.3mmol)次いでトリエチルアミン(0.9mL、6.3mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.2g、6.3mmol)を添加した。この混合液を全ての成分が溶解するまで激しく振盪して、ヒドロキシルベンゾトリアゾール(0.1g、0.63mmol)を添加してスラリーを23時間振盪した。この樹脂を濾過して数回に分けてジクロロメタンおよびメタノールで洗浄した。この樹脂を16時間真空乾燥した。収量および新たに付加する量は少量の95% TFA/H₂Oで誘導した樹脂(0.036g)の切断で決定した。収量10mg(95%)、MSm/z 491 [M+H]⁺。新たに付加した量は0.601mmol/gと測定された。前に付加した樹脂をAdvanced Chemtech 496 MOS Robotの96ウェル反応ブロックに移した。80ウェルのそれぞれに官能化樹脂(0.050g、0.03mmol)を添加した。以下の全操作を80ウェルのそれぞれについて実施した。

【0231】

Fmoc脱保護: 樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)中でスラリーとし、これにDMF(1.5mL)中の20%ピペリジン溶液を添加した。この反応液を20分間激しく振盪し、次いで樹脂を濾過した。この手続をさらに1回繰り返した。最後の濾過後、樹脂をDMF(2×2mL)で洗浄した。次いで樹脂をDCE(1×2mL)およびMTH(1×2mL)で交互に2回洗浄

した。

【0232】

アルファスルホンアミド形成 (R_1) : この樹脂をTHF (0.5 mL) 中でスラリーとし、これにTHF (1.0 mL) 中の0.5 M塩化スルホンル溶液を添加して(第1表参照)、次いでTHF (0.5 mL) 中の1.0 M DiPEAの溶液を添加した。この反応液を20時間激しく振盪し、次いで濾過した。この樹脂をDCE (2×2 mL)、次いでメタノール (2×2 mL) およびDCE (2×2 mL) で交互に洗浄した。

【0233】

Dde脱保護: この樹脂をDMF (1.5 mL) 中の2%ヒドラジンで処理した。樹脂を25分間激しく振盪し、次いで濾過した。最後の濾過の後、樹脂をDMF (2×2 mL) で洗浄した。次いで樹脂をDCE (1×2 mL) およびMTH (1×2 mL) で交互に2回洗浄した。

【0234】

ベータスルホンアミド形成 (R_2) : 樹脂をTHF (0.5 mL) 中でスラリーとし、これにTHF (1.0 mL) 中の0.5 M塩化スルホンルの溶液を添加して(第1表参照)、次いでTHF (0.5 mL) 中の1.0 M DiPEA溶液を添加した。この反応液を20時間激しく振盪し、次いで濾過した。この樹脂をDCE (2×2 mL)、次いでメタノール (2×2 mL) およびDCE (2×2 mL) で交互に洗浄した。

【0235】

ヒドロキシルアミン切断: 塩酸ヒドロキシルアミン (9.2 g) を加熱してメタノール (50 mL) に溶解した。分離フラスコ内で、水酸化カリウム (10.3 g) を熱したメタノール (25 mL) に溶解した。両溶液を室温近くまで冷却してから水酸化カリウム溶液をゆっくりヒドロキシルアミン溶液に添加した。発熱反応によって白色の沈殿が生じたので、濾過除去した。濾液を収集し氷中に72時間保存した。72時間後、濾液を1回濾過して、琥珀容器に入れて冷蔵庫に保存した。

【0236】

樹脂をTHF (1.25 mL) 中でスラリーとし、これに切断混合液 (0.250 mL) を添加した。この反応液を72時間激しく振盪し、72時間後の時点で樹脂を濾過して濾液を集めた。この樹脂を1回メタノール (0.5 mL) で洗浄して、この洗浄液を濾液に加えた。この濾液に1N塩酸溶液 (0.170 mL) を添加して全揮発物を蒸発乾固により除去した。

【0237】

実施例15

以下の化合物を上述の方法を用いて調製した。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 460 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(樟脳スルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 504 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(1-ナフタレンスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 480 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 466 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 472 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(4-t-ブチルフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 486 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 499 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-3-[(4-クロロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 464 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 504 (M+H⁺)。N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(樟脳スルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 548 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 524 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 510 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 516 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 530 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 543 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(樟脳スルホニル)アミノ]-3-[(4-クロロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 508 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 480 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(樟脳スルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 524 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 500 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 486 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 492 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(4-t-ブチルフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 506 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 519 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-3-[(4-クロロフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 484 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 466 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)アミノ]-3-[(樟脳スルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 510 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)アミノ]-3-[(1-ナフタレニルスルホニル)アミノ]-プロパンアミド MS (E

S I) : 486 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -
 3- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 472 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -
 3- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 478 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -
 3- [(4-t-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS
 S (ESI) : 492 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -
 3- [(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 505 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -
 3- [(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (
 ESI) : 470 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
] -3- [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 472 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
] -3- [(樟脳スルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) :
 516 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
] -3- [(1-ナフタレニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS
 (ESI) : 492 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
] -3- [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミ
 ド MS (ESI) : 478 (M+H⁺)。
 N-ヒドロキシ-2- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ

]-3-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパン
 アミド MS (ESI) : 484 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
]-3-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 498 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
]-3-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 511 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ
]-3-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS
 (ESI) : 476 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -3-
 [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (E
 SI) : 486 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -3-
 [(樟脳スルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 530 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -3-
 [(1-ナフタレニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI
) : 506 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -3-
 [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS
 (ESI) : 492 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -3-
 [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド
 MS (ESI) : 498 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -3-
 [(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (E
 SI) : 512 (M+H⁺) 。

N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS
 (ESI) : 525 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ES
 I) : 490 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (
 ESI) : 499 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(樟腦スルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 543
 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(1-ナフタレニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ES
 I) : 519 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド
 MS (ESI) : 505 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド
 MS (ESI) : 511 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(4-*t*-ブチルフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS
 (ESI) : 525 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド M
 S (ESI) : 538 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-
 [(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (E

SI) : 503 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 464 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(樟腦スルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 508 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(1-ナフタレニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 484 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 470 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 476 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(4-t-ブチルフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 490 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 503 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(4-クロロフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 469 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホニル) アミノ]-プロパンアミド MS (ESI) : 444 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホニル) アミノ]-3-[(

樟脳スルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 488 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホン) アミノ]-3-[(1-ナフタレニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 464 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホン) アミノ]-3-[(2, 4-ジフルオロフェニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 450 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホン) アミノ]-3-[(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 456 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホン) アミノ]-3-[(4-t-ブチルフェニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 470 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホン) アミノ]-3-[(2, 5-ジクロロフェニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 483 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニルスルホン) アミノ]-3-[(4-クロロフェニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 448 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(n-デシルスルホン) アミノ]-3-[(4-メトキシフェニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 522 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(n-デシルスルホン) アミノ]-3-[(樟脳スルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 566 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(n-デシルスルホン) アミノ]-3-[(1-ナフタレニルスルホン) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 542 (M+H⁺)。

N-ヒドロキシ-2-[(n-デシルスルホン) アミノ]-3-[(2, 4-

ジフルオロフェニルスルホニル) アミノ] - プロパンアミド MS (ESI) : 528 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2- [(n-デシルスルホニル) アミノ] -3- [(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 534 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2- [(n-デシルスルホニル) アミノ] -3- [(4-t-ブチルフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 548 (M+H⁺) 。
 N-ヒドロキシ-2- [(n-デシルスルホニル) アミノ] -3- [(2, 5-ジクロロフェニルスルホニル) アミノ] -プロパンアミド MS (ESI) : 561 (M+H⁺) 。

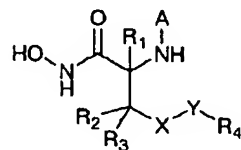
【0238】

実施例16

以下の化合物を本明細書で記述した方法および、その方法を本明細書で引用により取り入れる米国特許出願第60/024, 675号の方法を用いて調製した。以下の化合物で、AはPORAr、およびRはヒドロキシである。


【0239】

【化19】



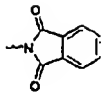
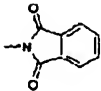
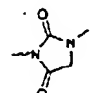
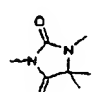
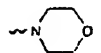
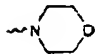
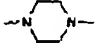
【0240】

【表1】

	A	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	R ₄
16 A	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-OMe	H	H	H	NH	CO	Me
16 B	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-OPh	H	H	H	CO	NH	Ph
16 C	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-C ₆ H ₄ -p-Br	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		S	-	i-Pr
16 D	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-C ₆ H ₄ -p-Br	H	Me	Me	CO	NMe	

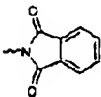
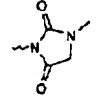
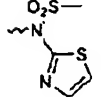
【0 2 4 1】

【表 2】

16 E	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-p-OPh}$	H	Me	H	O	CH_2	Ph
16F	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	H	H	-	-	
16 G	POMePh	H	Me	Me	-	-	H
16 H	POMe ₂	Me	H	H	-	-	H
16I	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	H	H	-	-	
16J	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	H	H	-	-	
16 K	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	H	H	-	-	
16 L	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	H	H	CH_2	NHC O	
16 M	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OPh}$	H	H	H	CH_2	NHC O	
16 N	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	Me	Me	CO	-	
16 O	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OC}_6\text{H}_4\text{-p-Cl}$	H	H	H	S	-	Me
16P	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OC}_6\text{H}_4\text{-p-F}$	H	H	H	SO_2	-	Me
16 Q	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OC}_6\text{H}_4\text{-p-Br}$	H	Me	Me	S	-	Me
16 R	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$		S	CH_2	Ph

[0 2 4 2]

【表 3】

16S	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-OC ₆ H ₄ -p-Cl	H		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	S	CH ₂	CH(CH ₃) ₂
16T	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-OMe	H	H	H	CH ₂	-	
16U	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-OMe	H	H	H	CH ₂	-	
16V	SO ₂ C ₆ H ₄ -p-OMe	H	H	H	CH ₂	-	

【0243】

方法

実施例ーは によって、実施例ーは実施例1と類似の方法でーによって調製する。

【0244】

これらの実施例は当業者に本発明の製造についての十分な指針を提供しており、いずれの方法によっても限定されることはない。

【0245】

(組成物および使用方法の実施例)

本発明の化合物は病気などの治療のための組成物の調製に有用である。次の組成物および方法の実施例は本発明を限定するものではなく、当業者に本発明の化合物、組成物および方法を調製し使用するための指針を提供する。それぞれの場合において、式(I)の化合物を同様の結果を示す以下の実施例化合物の代わりに置き換えることができる。

【0246】

例示した使用方法は発明を限定するものではなく、当業者に本発明の化合物、組成物および方法を用いる指針を提供する。当技術従事者は、この実施例は指針を提供しており、状態および患者によって変更することができることを認識するであろう。

【0247】

実施例A

本発明による経口投与のための錠剤組成物は、

成分	量
実施例9	15. mg
乳糖	120. mg
トウモロコシ澱粉	70. mg
タルク	4. mg
ステアリン酸マグネシウム	1. mg

を含んで作られる。

【0248】

式(1)の構造を有する他の化合物を用いると実質的に同じ結果が得られる。

【0249】

リュウマチ様関節炎を患う体重60kg(132ポンド)のヒト女性患者を本発明の方法によって治療する。厳密には、2年間1日につき3錠の計画で前記被検者に経口投与する。

【0250】

治療期間の最後に、患者を検査すると、炎症の減少および痛みを伴わない運動性の向上が認められる。

【0251】

実施例B

本発明による経口投与のためのカプセルは、

成分	量(%w/w)
実施例3	15%
ポリエチレングリコール	85%

を含んで作られる。

式(1)の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0252】

変形性関節炎を患う体重90kg(198ポンド)のヒト男性患者を本発明の方法によって治療する。厳密には、5年間実施例3を70mg含むカプセルを毎

日上記被検者に経口投与する。

【0253】

治療期間の最後に、患者をオルソスコピーで検査すると、関節軟骨の浸食／繊維攣縮の悪化が認められない。

【0254】

実施例C

本発明による局所投与用の生理食塩水をベースにした組成物は、

成分	量 (%w/w)
実施例13	5%
ポリビニルアルコール	15%
生理食塩水	80%

を含んで作られる。

【0255】

式(1)の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0256】

重度の角膜剥離を有する患者に1日2回それぞれの目に点眼する。視覚的な後遺症なく治癒が速まる。

【0257】

実施例D

本発明による局所投与のための局所組成物は、

成分	量 (%w/w)
実施例3の化合物	0.20
塩化ベンズアルコニウム	0.02
チメロサル	0.002
d-ソルビトール	5.00
グリシン	0.35
芳香族化合物	0.075
精製水	適量

合計	100.00
合計	100.00

を含んで作られる。

【0258】

式(1)の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0259】

化学的やけどを受けた患者に1日2回の包帯交換ごとにおいて本組成物を塗布する。瘢痕は実質的に減少する。

【0260】

実施例E

本発明による吸入エアゾールは、

成分	量 (%w/w)
実施例2の化合物	5.0
アルコール	33.0
アスコルビン酸	0.1
メンソール	0.1
サッカリンナトリウム	0.2
噴射剤 (F12、F114)	適量
合計	100.0

を含んで作られる。

【0261】

式(1)の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0262】

喘息患者は吸入の際にポンプ作動装置によって口の中に0.01mLの噴霧を受ける。喘息症状は減少する。

【0263】

実施例F

本発明による局所眼科用組成物は、

成分	量 (%w/w)
実施例 5 の化合物	0.10
塩化ベンズアルコニウム	0.01
EDTA	0.05
ヒドロキシエチルセルロース (NATROSOL M (商標))	0.50
メタ亜重酸ナトリウム	0.10
塩化ナトリウム (0.9%)	適量
合計＝	100.0

を含むように作られる。

【0264】

式 (I) の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0265】

角膜潰瘍を患っている体重 90 kg (198 ポンド) のヒト男性患者を本発明の方法によって治療する。具体的には、2 ヶ月間、実施例 5 を 10 mg 含む生理食塩水を上記患者の患眼に 1 日 2 回投与する。

【0266】

実施例 G

非経口投与用の組成物は、

成分	量
実施例 4	100 mg / ml 担体
担体	
クエン酸ナトリウム緩衝液 (担体の質量パーセントで表す)	
レクチン	0.48%
カルボキシメチルセルロース	0.53
ポビドン	0.50
メチルパラベン	0.11
プロピルパラベン	0.011

を含むように作られる。

【0267】

上記成分を混合して懸濁液を作る。懸濁液約2.0mlを注射によって転移前のヒト腫瘍患者に投与する。注射は腫瘍の近接部位に行う。この投与を1日2回、約30日間繰り返す。30日後、疾患の症状は治まり、患者を維持するための用量は次第に減少する。

【0268】

式(1)の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0269】

実施例H

口内洗浄剤の組成物は、

成分	%w/v
実施例1	3.00
SDA40アルコール	8.00
着香剤	0.08
乳化剤	0.08
フッ化ナトリウム	0.05
グリシン	10.00
甘味剤	0.02
安息香酸	0.05
水酸化ナトリウム	0.20
色素剤	0.04
水	100%に合わせる

の通りに調製する。

【0270】

歯肉疾患患者はさらに口腔の変性を防ぐために1日3回口内洗浄剤1mlを用いる。

【0271】

式（I）の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる

。

【0272】

実施例 I

トローチ剤組成物は、

成分	%w/v
実施例 3	0.01
ソルビトール	17.50
マンニトール	17.50
澱粉	13.60
甘味剤	1.20
着香剤	11.70
着色料	0.10
コーンシロップ	100%に合わせる

の通りに調製する。

【0273】

患者は上顎内の嵌植片のゆるみを防ぐためにトローチ剤を用いる。

【0274】

式（I）の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる

。

【0275】

実施例 J

チューイングガム組成物

成分	w/v%
実施例 1	0.03
ソルビトール結晶	38.44
Palojat ガム基剤	20.00
ソルビトール（70%水溶液）	22.00
マンニトール	10.00

グリセリン	7. 5 6
着香剤	1. 0 0

患者は義歯のゆるみを防ぐためにガムをかむ。

【0276】

式(1)の構造を有する他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0277】

実施例K

成分	w/v%
USP水	54. 6 5 6
メチルパラベン	0. 0 5
プロピルパラベン	0. 0 1
キシランタンガム	0. 1 2
ガーガム	0. 0 9
炭酸カルシウム	12. 3 8
消泡剤	1. 2 7
ショ糖	15. 0
ソルビトール	11. 0
グリセリン	5. 0
ベンジルアルコール	0. 2
クエン酸	0. 1 5
冷却剤	0. 0 0 8 8 8
着香剤	0. 0 6 4 5
着色剤	0. 0 0 1 4

【0278】

実施例1はグリセリン80kgおよび全ベンジルアルコールをまず混合して65度で加熱して、次いでゆっくりメチルパラベン、プロピルパラベン、水、キシランタンガム、およびガーガムを添加混合して調製する。Silverson直列型ミキサーでこれらの成分を約12分間混合する。次いでゆっくり以下の順番で

次の成分、残りのグリシン、ソルビトール、消泡剤C、炭酸カルシウム、クエン酸、およびショ糖を添加する。着香剤および冷却剤は別途合わせた後に他の成分にゆっくり加える。約40分間混合する。

【0279】

患者は大腸炎が生じるのを防ぐためにこの製剤を用いる。

【0280】

本明細書で記述した全文献は引用により本明細書に取り入れる。

【0281】

本発明の特定の実施形態を記述したが、本発明の真意および目的を逸脱することなく本発明の種々の変更および改変できることは当業者には明らかである。添付の特許請求の範囲には、本発明範囲内にあるそのようなすべての改変を含むものであることを意図するものである。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Enter serial Application No
PCT/IB 98/01139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07C323/60 C07C317/48 C07D369/08 C07D335/02 C07D211/54 C07C311/29 C07D289/48 C07C311/19 C07C259/06 C07F9/36 A61K31/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Abstracts documented search and (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07C C07D A61K		
Documentation searched other than abstracts documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 757 984 A (ONO PHARMACEUTICAL CO LTD) 12 February 1997 (1997-02-12) see page 3, lines 1-27; tables 1-18; examples 2(3), 2(4), 3(2); claims 1-8 ---	1,9,18
X	WO 97 05865 A (FIBROGEN INC) 20 February 1997 (1997-02-20) see example 6.1.13; claims 1, 16, 19-24 see claims 1, 16, 19-24 ---	1-3,9
Y	---	18
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are cited in the conclusion of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Causal designations of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may have priority claims or which is used to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 16 March 1999		
Date of mailing of the international search report 16.03.99		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5510 Patentshuis NL - 2200 MB Rijswijk Tel. (+31-70) 345-2940, Te. 31 851 494 94 Fax: (+31-70) 340-3010		
Authorized officer Van Amsterdam, L		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. appl. no.
PCT/IB 98/01139

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Outline of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STM, accession no. 125:163859, XP002096726 abstract & H.P. SARRAS JR: BIOESSAYS, vol. 18, no. 6, 1996, pages 439-442, ----	10
X	S. NATELSON ET AL: MICROCHEM. J., vol. 40, no. 2, 1989, pages 226-232, XP002096724 see page 231, lines 17-23 ----	1-3
X	J.-G. HANSEL ET AL: TETRAHEDRON LETT., vol. 36, no. 17, 1995, pages 2913-2916, XP002096725 see scheme 1, compound 4b ----	1-3
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US STM, accession no. 70:88228, XP002096727 see abstract; RN 21753-34-4 & H. YONEDA ET AL: YAKUGAKU ZASSHI, vol. 89, no. 1, 1969, pages 98-103, ----	1-3
P,X	WO 97 32046 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 12 September 1997 (1997-09-12) see examples 90-93; claims ----	1-5, 9, 10
P,X	WO 97 27174 A (SHIONOGI & CO LTD) 31 July 1997 (1997-07-31) see page 33, compound 1b-1-1; pages 38-42, table, compounds 2-14, 16-22, 24-35; page 53, table, compounds 71, 74, 75; page 57, table, compounds 85-87; page 87, table, compounds 210, 211; page 98, table, compound 267; abstract ----	1-3, 9, 10
P,X	WO 98 17645 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 30 April 1998 (1998-04-30) see examples 1-5, 8-10; claims ----	1-3, 9, 10
P,X	WO 98 31664 A (PHARMACIA & UPJOHN CO) 23 July 1998 (1998-07-23) claims; examples ----	1-3, 9, 10
P,X	WO 97 49674 A (PHARMACIA & UPJOHN SPA) 31 December 1997 (1997-12-31) see table I, compounds 44-54, 120; table II, compounds 19-21, 50-61, 101; Page 45, line 9 - page 49, line 19; claims 1-6, 10 ----	1-3, 9, 10

2

Form PCT/ISA/210 (Continuation of Second Sheet) (July 1992)

page 2 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Indext: 1998 Application No.
PCT/IS 98/01139

C (Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
P,X	WO 98 07742 A (ZENECA LTD ET AL) 26 February 1998 (1998-02-26) claims 1-8; examples ---	1-3,9,10
P,X	WO 97 45482 A (ONO PHARMACEUTICAL CO LTD) 4 December 1997 (1997-12-04) see pages 24, 26-30, 35-41, 130-143, 145; abstract ---	1,9,10
E	WO 98 43963 A (ABOURN PHARMACEUTICALS INC) 8 October 1998 (1998-10-08) claims; examples 9-12 ---	1-3,7-10
E	WO 98 42659 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 1 October 1998 (1998-10-01) claims 1-10; examples ---	1-3,9,10
E	WO 98 33768 A (PFIZER PRODUCTS INC) 6 August 1998 (1998-08-06) claims; examples -----	1-3,9,10

2

Form PCT/ISA/210 (Publication of second search) (July 1998)

page 3 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national application No.
PCT/IB 98/01139

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(C)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(d).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not require payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:
1, 4-18 (partially); 2-3 (completely)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/E16 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

FURTHER INFORMATION CONTAINED FROM PCT/ISA/ 21B

1. Claims: 1,4-16 (in part); 2-3 (complete)

Compounds of formula I wherein A is SO₂Ar, pharmaceutical compositions comprising them and a method of making a composition for preventing or treating a disease associated with unwanted metalloprotease activity

2. Claims: 1, 4-10 (in part)

Compounds of formula I wherein A is COAr, pharmaceutical compositions comprising them and a method of making a composition for preventing or treating a disease associated with unwanted metalloprotease activity.

3. Claims: 1, 4-10 (in part)

Compounds of formula I wherein A is CONHAr, pharmaceutical compositions comprising them and a method of making a composition for preventing or treating a disease associated with unwanted metalloprotease activity.

4. Claims: 1, 4-10 (in part)

Compounds of formula I wherein A is PDRAr, pharmaceutical compositions comprising them and a method of making a composition for preventing or treating a disease associated with unwanted metalloprotease activity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

... mention on patent family members

Patent Application No.
PCT/US 98/01139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 757984 A	12-02-1997	JP 9104672 A	22-04-1997
WO 9705865 A	20-02-1997	AU 6951296 A	05-03-1997
		BR 9609883 A	23-03-1999
		CA 2229098 A	20-02-1997
		CN 1198896 A	04-11-1998
		EP 0845987 A	10-06-1998
		AU 6764396 A	05-03-1997
		CA 2229044 A	20-02-1997
		CN 1198775 A	11-11-1998
		EP 0871710 A	21-10-1998
		WO 9706242 A	20-02-1997
WO 9732846 A	12-09-1997	AU 707180 B	01-07-1999
		AU 2052597 A	22-09-1997
		CN 1210517 A	10-03-1999
		EP 0898562 A	03-03-1999
		NO 984112 A	06-11-1998
		PL 320593 A	15-02-1999
		ZA 9701902 A	07-09-1998
WO 9727174 A	31-07-1997	AU 1319597 A	20-08-1997
		CA 2242416 A	31-07-1997
		CN 1214041 A	14-04-1999
		CZ 9802252 A	16-12-1998
		NO 983376 A	14-09-1998
		PL 320276 A	18-01-1999
WO 9817645 A	30-04-1998	AU 4012697 A	15-05-1998
		EP 0934267 A	11-08-1999
WO 9831664 A	23-07-1998	AU 5923898 A	07-08-1998
WO 9749674 A	31-12-1997	AU 3342297 A	14-01-1998
		CA 2257404 A	31-12-1997
		EP 0929414 A	09-06-1999
		NO 986049 A	01-03-1999
WO 9807742 A	26-02-1998	AU 4021797 A	06-03-1998
WO 9745402 A	04-12-1997	AU 2792097 A	05-01-1998
		EP 0915086 A	12-05-1999
		JP 10265452 A	06-10-1998
WO 9843963 A	08-10-1998	AU 6074498 A	22-10-1998
WO 9842659 A	01-10-1998	AU 7210598 A	20-10-1998
WO 9833768 A	06-08-1998	AU 8191798 A	25-08-1998
		HR 980058 A	31-12-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family group) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K	31/4035	A 6 1 K	31/4035
	31/4166		31/4166
	31/426		31/426
	31/4406		31/4406
	31/445		31/445
	31/455		31/455
	31/495		31/495
	31/5375		31/5375
A 6 1 P	1/02	A 6 1 P	1/02
	1/04		1/04
	1/16		1/16
	1/18		1/18
	7/00		7/00
	7/02		7/02
	7/08		7/08
	9/00		9/00
	9/10		9/10
	11/00		11/00
	11/06		11/06
	15/04		15/04
	15/08		15/08
	17/02		17/02
	17/14		17/14
	17/16		17/16
	19/00		19/00
	19/02		19/02
	19/10		19/10
	21/00		21/00
	21/04		21/04
	25/28		25/28
	27/02		27/02
	29/00		29/00
	1 0 1		1 0 1
	31/04		31/04
	31/12		31/12
	31/16		31/16
	31/18		31/18
	31/22		31/22
	33/00		33/00
	35/02		35/02
	37/00		37/00
	37/06		37/06
	39/00		39/00
	43/00		43/00
	1 0 5		1 0 5
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 C	311/19	C 0 7 C	311/19

311/29	311/29	
317/48	317/48	
323/60	323/60	
323/61	323/61	
C O 7 D 209/48	C O 7 D 211/54	
211/54	213/56	
213/56	233/74	
233/74	277/44	
277/44	277/52	
277/52	295/18	A
295/18	295/20	A
295/20		Z
	309/08	
309/08	335/02	
335/02	C O 7 F 9/36	
C O 7 F 9/36	C O 7 D 209/48	Z
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者 ブックランド ロジャー グナード アメリカ合衆国 45224 オハイオ州 シンシナティー スプリングスグレン ドライブ 960		
(72)発明者 タイウォ イェツンデ オラビシ アメリカ合衆国 45069 オハイオ州 ウェスト チェスター コーチフォード ドライブ 7398		
(72)発明者 ブラッドレイ リマ サンドラー アメリカ合衆国 45014 オハイオ州 フェアフィールド ウェストウッド ドライブ ナンバー2シー 60		
(72)発明者 ブッシュ ロドニー ディーン アメリカ合衆国 45014 オハイオ州 フェアフィールド ミュアフィールド コート 6212		

- (72)発明者 デ ビスワナス
アメリカ合衆国 45241 オハイオ州 シ
ンシナティー コーネル ウッズ ドライ
ブ 11269
- (72)発明者 ナチュス マイケル ジョージ
アメリカ合衆国 45246 オハイオ州 グ
レンデール ローレル アベニュー 1096
- (72)発明者 ビクル スタニスロー
アメリカ合衆国 45040 オハイオ州 メ
イソン プレイスポイント ドライブ
4640